

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зайнулиной Марины Сабировны на диссертационную работу Воробьева Александра Викторовича «Основные принципы стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе ведения онкогинекологических больных», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Тромбоэмболические осложнения остаются одной из ведущих причин неблагоприятных исходов у пациенток гинекологического профиля, особенно при наличии злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Несмотря на внедрение стандартов тромбопрофилактики, частота венозных тромбоэмболических осложнений в онкогинекологии остаётся высокой, а их вклад в структуру послеоперационной и общей летальности клинически значимым. Это указывает на недостаточную эффективность универсальных профилактических подходов и необходимость пересмотра существующих стратегий с позиций патогенетически обоснованной медицины.

Современные представления о системе гемостаза в гинекологии выходят за рамки изолированной оценки коагуляционного каскада и требуют комплексного анализа взаимодействия эндотелия, воспалительного ответа, тромбоцитарного звена и фибринолиза. В условиях злокачественного процесса данные механизмы формируют состояние хронического тромбовоспаления, которое не всегда сопровождается выраженными лабораторными отклонениями, но при этом определяет высокий риск

тромботических осложнений. В клинической практике это приводит к недооценке протромботического статуса, позднему назначению антикоагулянтной терапии и развитию тяжёлых, нередко фатальных осложнений.

Особую сложность представляет выбор тактики профилактики тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических пациенток в процессе противоопухолевого лечения. Существующие шкалы оценки риска ВТЭО, основанные преимущественно на клинико-демографических параметрах, не в полной мере отражают индивидуальные особенности гемостатического статуса, роль эндотелиальной дисфункции и молекулярных механизмов коагуляционной активации. Это существенно ограничивает их прогностическую ценность и клиническую применимость в гинекологической практике.

В этой связи особую актуальность приобретает разработка и обоснование персонализированных стратегий профилактики тромбоэмболических осложнений, основанных на углублённой оценке системы гемостаза, маркеров эндотелиальной дисфункции, а также на анализе эффективности и безопасности различных режимов антикоагулянтной терапии. Формирование таких подходов имеет принципиальное значение для повышения безопасности хирургического и лекарственного лечения в онкогинекологии, снижения частоты тромботических осложнений и улучшения клинических исходов у данной категории пациенток.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Воробьева Александра Викторовича, отличаются высокой степенью обоснованности и подтверждены результатами комплексного клинико-лабораторного исследования, выполненного на значительном фактическом материале. Все выводы логически вытекают из полученных данных и находятся в прямом соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Обоснованность научных положений обеспечена корректным дизайном исследования, включающим репрезентативные клинические группы, чётко определённые критерии включения и исключения, а также сопоставимость

анализируемых когорт по ключевым клинико-прогностическим параметрам. Автором использован широкий спектр современных лабораторных методов оценки системы гемостаза, позволяющий объективно охарактеризовать коагуляционные, тромбоцитарные и фибринолитические нарушения, а также состояние эндотелиальной дисфункции.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на должном методическом уровне с применением адекватных методов анализа, соответствующих характеру распределения и объёму выборок. Полученные различия между группами имеют статистическое подтверждение и клиническую интерпретируемость, что исключает случайный характер выявленных закономерностей. Представленные автором результаты согласуются с современными представлениями о патогенезе тромбоэмболических осложнений в гинекологической и онкологической практике и не противоречат данным отечественной и зарубежной литературы.

Практические рекомендации, сформулированные на основании результатов исследования, являются логическим продолжением полученных научных данных, отличаются клинической целесообразностью и направлены на оптимизацию стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических пациенток. Их внедрение обосновано выявленными патогенетическими механизмами нарушений гемостаза и подтверждено результатами сравнительного анализа эффективности различных режимов антикоагулянтной терапии.

Практическая обоснованность предложенных рекомендаций определяется тем, что антикоагулянтная профилактика в диссертации рассматривается как дифференцированная и контролируемая лечебная стратегия, основанная на сопоставлении профилактической эффективности и риска геморрагических осложнений. Такой подход соответствует современным представлениям о ведении онкологических пациенток и обеспечивает рациональный выбор тактики антикоагулянтной терапии с учётом индивидуального тромботического риска. Полученные результаты могут быть использованы для персонализации профилактических мероприятий и корректировки антикоагулянтной терапии у пациенток с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений.

Выводы и практические рекомендации сформулированы последовательно,

методически корректно и основаны на анализе собственных клинических наблюдений и лабораторных показателей. Они находятся в логической связи с полученными результатами, соответствуют цели и задачам исследования и обладают практической направленностью. Представленные рекомендации могут быть использованы в клинической практике амбулаторного и стационарного звена, а также служить основой для дальнейших научных исследований, направленных на совершенствование персонафицированных подходов к профилактике тромботических осложнений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных автором результатов обеспечена адекватным дизайном исследования, достаточным объёмом клинического материала, корректным формированием исследуемых групп и применением современных методов клинко-лабораторного и инструментального обследования. В работе использован комплексный подход к оценке состояния системы гемостаза, включающий как стандартные коагуляционные показатели, так и расширенные маркеры тромбовоспаления и эндотелиальной дисфункции, что позволило всесторонне охарактеризовать патогенетические механизмы тромботических осложнений у онкогинекологических пациенток.

Полученные данные основаны на результатах собственных наблюдений автора, статистически обработаны с применением валидированных методов анализа, что подтверждает их воспроизводимость и статистическую значимость. Сравнительный анализ различных схем антикоагулянтной терапии, а также сопоставление клинических исходов с лабораторными показателями выполнены с учётом факторов, потенциально влияющих на результаты, что минимизирует риск систематических ошибок и повышает надёжность выводов. Выводы диссертации логично вытекают из представленных результатов и подтверждаются внутренней согласованностью полученных данных.

Научная новизна исследования заключается в расширении представлений о роли нарушений системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции в патогенезе тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических больных. В работе обоснована клиническая значимость интегральной оценки показателей оси

vWF/ADAMTS13 как чувствительного маркера протромботического состояния и эндотелиальной дисфункции, позволяющего более точно стратифицировать риск ВТЭО по сравнению с традиционными клиническими шкалами. Показана прогностическая ценность данного показателя как в условиях противоопухолевой терапии, так и при сочетании онкологического заболевания с тяжёлым течением COVID-19.

Полученные автором результаты дополняют существующие научные данные, углубляют понимание патофизиологических механизмов опухоль-ассоциированной гиперкоагуляции и обосновывают целесообразность персонализированного подхода к антикоагулянтной профилактике. Совокупность представленных данных формирует научную основу для оптимизации стратегий профилактики и вторичной профилактики тромбозомболических осложнений в онкогинекологической практике.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные Воробьевым Александром Викторовичем результаты обладают высокой значимостью как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения. С научной точки зрения работа расширяет современные представления о патогенезе тромбозомболических осложнений у онкогинекологических пациенток, дополняя существующие концепции роли тромбовоспаления, эндотелиальной дисфункции и дисбаланса системы гемостаза в процессе противоопухолевого лечения. Обоснование клинической значимости оси vWF/ADAMTS13 в качестве интегрального маркера протромботического состояния углубляет понимание механизмов коагуляционных нарушений и формирует основу для дальнейших фундаментальных и клинических исследований в области гемостазиологии и онкогинекологии.

Практическая значимость работы заключается в возможности внедрения полученных результатов в клиническую практику. Предложенный автором подход к стратификации тромботического риска с учётом лабораторных маркеров гемостаза и эндотелиальной дисфункции позволяет повысить точность выявления пациенток, нуждающихся в профилактической и пролонгированной антикоагулянтной терапии. Разработанные рекомендации ориентированы на персонализацию антикоагулянтной

профилактики, что способствует снижению частоты тромботических осложнений при сохранении приемлемого профиля безопасности.

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, онкологов и специалистов, занимающихся ведением пациентов с высоким тромботическим риском, как в стационарном, так и в амбулаторном звене. Кроме того, материалы диссертации представляют ценность для образовательного процесса и могут служить научной основой для разработки клинических рекомендаций, учебных программ и дальнейших исследований, направленных на совершенствование стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений в онкогинекологии.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Изложенные в диссертации научные положения соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.4. Акушерство и гинекология, пункт 4 - «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний»; пункт 5 - «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, пункт 1 - «Осуществление профилактики возникновения злокачественных опухолей на основе изучения факторов внешней и внутренней среды организма»; пункт 2 - «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования Воробьевым А.В. опубликовано 38 работ, в том числе 12 оригинальных научных статей в изданиях, индексируемых в российских и международных наукометрических базах данных и 26 иных публикаций по теме диссертационного исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича выполнена в классической для диссертационных исследований структуре и изложена на 435 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, разделы, посвящённые материалам и методам исследования, главы с изложением результатов, их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список. Диссертация проиллюстрирована 65 рисунками, 48 таблицами и клиническими примерами. Библиография насчитывает 316 источников, из которых 40 представлены отечественными публикациями и 276 - зарубежными.

Во введении диссертационной работы автором всесторонне обоснована актуальность выбранной темы, показана степень её разработанности в современной отечественной и зарубежной литературе, а также убедительно аргументирована необходимость дальнейшего углублённого изучения проблемы тромбоэмболических осложнений у онкогинекологических пациенток. Чётко обозначены научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, логически вытекающие из анализа современного состояния проблемы и определяющие структуру и этапность проведённого исследования.

Первая глава - «Обзор литературы», полностью соответствует тематике диссертации и отличается высокой степенью проведенного анализа. В ней представлен обстоятельный и систематизированный обзор отечественных и зарубежных научных источников, посвящённых проблеме тромбоэмболических осложнений в онкологии и, в частности, в онкогинекологии. Автор подробно освещает современные представления о патогенезе ВТЭО, роли злокачественного опухолевого процесса, хирургического вмешательства, химиотерапии и сопутствующих клиничко-anamnestических факторов риска. Существенное внимание уделено состоянию системы гемостаза, механизмам эндотелиальной дисфункции, а также обсуждению возможной патогенетической и прогностической роли оси vWF/ADAMTS13. Литературный обзор носит логически выстроенный, последовательный характер, формирует целостное представление о современном

уровне знаний по изучаемой проблеме и чётко подводит к постановке целей и задач исследования, акцентируя внимание на нерешённых и клинически значимых аспектах, требующих дальнейшего изучения.

Во второй главе - «Материалы и методы исследования», подробно представлены клинические характеристики пациенток, включённых в исследование на различных его этапах. Автор детально описывает дизайн работы, критерии включения и исключения, структуру клинических групп больных с различными локализациями злокачественных новообразований женских половых органов, а также применённые методы клинического, лабораторного и инструментального обследования. Принципиально важным является поэтапный характер исследования, который отражает реальные условия клинической практики. Автор последовательно анализирует риск и особенности развития тромбоемболических осложнений у онкогинекологических пациенток в периоперационном периоде, на фоне проведения химиотерапии, в процессе длительного динамического наблюдения, а также при дополнительной нагрузке, связанной с инфекционными осложнениями, включая коронавирусную инфекцию. Существенным достоинством работы является включение на каждом этапе самостоятельных, независимых групп пациенток, сформированных по чётко определённым критериям. Отсутствие повторного включения одних и тех же пациентов позволяет рассматривать полученные данные как независимые клинические наблюдения, повышает достоверность результатов и минимизирует риск систематических ошибок. В целом поэтапная структура исследования и корректный отбор пациенток обеспечивают высокую клиническую валидность работы и расширяют возможности практического применения полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, касающиеся частоты и структуры тромбоемболических осложнений у онкогинекологических больных, а также факторов, влияющих на их развитие на различных этапах противоопухолевого лечения. Автор детально анализирует взаимосвязь между объёмом хирургического вмешательства, клинико-анамнестическими особенностями пациенток и параметрами системы гемостаза. Особое внимание уделено динамике гемостазиологических показателей, оценке

эндотелиальной дисфункции и анализу оси vWF/ADAMTS13 как одного из ключевых компонентов нарушений гемостатического равновесия. С клинической точки зрения данная глава представляет значительный интерес, поскольку отражает проблемные аспекты ведения онкогинекологических пациенток в ситуациях, когда риск тромбоэмболических осложнений сохраняется или возрастает, а стандартные профилактические подходы нередко оказываются недостаточно эффективными.

В четвёртой главе диссертации автор проводит обстоятельное обсуждение полученных результатов с их сопоставлением с данными отечественных и зарубежных исследований. Обсуждение носит аналитический и критический характер, акцентируется внимание на клинической интерпретации выявленных закономерностей, ограничениях проведённого исследования и возможных направлениях дальнейших научных изысканий. Принципиально важно, что обсуждение ориентировано на практическое использование полученных данных в онкогинекологии и направлено на совершенствование подходов к профилактике тромбоэмболических осложнений.

В целом диссертационная работа отличается логичной, продуманной и завершённой структурой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к клиническим научным исследованиям. Последовательность и чёткость изложения материала обеспечивают целостное восприятие работы и подчёркивают её выраженную клиническую направленность.

Сформулированные в диссертации выводы являются обоснованными, логично вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам исследования. Практические рекомендации обладают высокой клинической значимостью и могут быть использованы в повседневной деятельности врачей онкогинекологического профиля как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата в полной мере соответствует материалам диссертационного исследования и требованиям ГОСТ Р7.0.11-2011. В автореферате последовательно отражены актуальность выбранной темы, цель и задачи

исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Представлены основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов и личном вкладе автора. Изложены материалы и методы исследования, обобщены ключевые результаты, обоснована их достоверность, сформулированы выводы и практические рекомендации. Кроме того, в автореферате приведён перечень публикаций автора по теме диссертации и список используемых сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.01.11-2011 и с действующими требованиями, предъявляемыми к докторским диссертациям, и характеризуется высоким уровнем научной и методической проработки. Структура диссертации логична, последовательна и обеспечивает целостное восприятие материала. Изложение результатов носит системный характер, главы взаимосвязаны между собой и подчинены единой цели исследования. Полученные данные основаны на достаточном объёме клинического материала, корректно обработаны с использованием адекватных статистических методов, что обеспечивает их достоверность и воспроизводимость.

К числу безусловных достоинств работы следует отнести продуманный дизайн исследования, поэтапный анализ проблемы тромбозмболических осложнений у онкогинекологических пациенток на различных этапах лечения, а также обоснованный выбор современных лабораторных и клинических критериев оценки состояния системы гемостаза. Существенным преимуществом диссертации является клиническая направленность полученных результатов и наличие чётко сформулированных практических рекомендаций, ориентированных на персонализированный подход к профилактике ВТЭО. Выводы диссертации логично вытекают из представленных результатов, соответствуют поставленным задачам и не выходят за рамки проведённого исследования.

Текст диссертационной работы изложен грамотным научным языком, иллюстративный материал (таблицы, рисунки, клинические примеры) адекватно дополняет и поясняет основные положения исследования.

В качестве несущественных замечаний можно отметить, что в отдельных

фрагментах диссертации встречаются стилистические повторы и незначительные редакционные неточности, не влияющие на содержание, обоснованность выводов и практическую значимость полученных результатов. В целом выявленные замечания носят частный характер, не являются принципиальными и не умаляют высокой научной и практической значимости диссертационной работы. Имеются также вопросы к соискателю:

1. Имелись ли различия в эффективности профилактики ВТЭО у пациенток с онкогинекологической патологией в зависимости от примененного метода хирургического вмешательства с использованием лапароскопического или лапаротомического доступов.
2. Какие антифосфолипидные антитела обладали максимальным тромбогенным риском и как Вы можете оценить тромбогенный риск мутаций в генах фолатного цикла, в частности, в гене MTHFR, у онкогинекологических пациенток?
3. Не считаете ли Вы, что онкологическая патология предусматривает пожизненную профилактику ВТЭО ? Как Вы оцениваете место НМГ в этой парадигме?

Заключение

Диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича на тему «Основные принципы стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений в процессе ведения онкогинекологических больных», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом и клиническом уровне.

В диссертации на основе обширного клинического материала и комплексного анализа полученных данных разработаны и обоснованы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющие

существенное значение для развития научных направлений в области акушерства и гинекологии, а также онкологии и лучевой терапии. Автором решена значимая научная проблема, связанная с обоснованием и оптимизацией стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у пациенток с злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы.

В ходе исследования проведено всестороннее клиническое изучение нарушений системы гемостаза, эндотелиальной дисфункции и механизмов тромбовоспаления на различных этапах ведения онкогинекологических больных, что позволило сформировать клинически ориентированную концепцию персонализированной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Полученные результаты расширяют представления о патогенезе тромботических осложнений при онкогинекологической патологии и имеют значимую практическую направленность.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, уровню научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационная работа Воробьева Александра Викторовича полностью соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утверждёнными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г. и приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Автор диссертационной работы Воробьев Александр Викторович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
профессор, главный врач СПб ГБУЗ
«Родильный дом №6 им. проф. В.Ф.

