

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заведующего кафедрой лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Вавиловой Татьяны Владимировны на диссертацию Соболевой Виктории Владимировны на тему: «Состояние системы гемостаза при беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4 Акушерство и гинекология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

### Актуальность темы диссертационного исследования

Сохранение репродуктивного здоровья нации как ключевого компонента здоровья человека и общества является приоритетной задачей здравоохранения. Важнейшим аспектом решения этой задачи остается выявление факторов, негативно влияющих на репродуктивную систему, что особенно актуально на фоне глобального демографического кризиса.

За последние десятилетия усилия специалистов были направлены на изучение этиологии, патогенеза, а также разработку эффективных лечебно-диагностических подходов к лечению различных форм бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), а именно, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) позволило увеличить частоту наступления беременности. Однако, несмотря на прогресс в применении ВРТ, остаются нерешенными вопросы, касающиеся взаимосвязи ЭКО с повышенным риском осложнений беременности, включая синдром гиперстимуляции яичников, внематочную беременность, преэклампсию, преждевременные роды, выкидыши,

перинатальные потери и тромботические и тромбоэмболические осложнения.

Несмотря на определенные успехи в результатах и понимании процесса ЭКО, в настоящее время регистрируется высокая частота акушерских осложнений по сравнению с самопроизвольно наступившей беременностью. Как результат, при проведении процедуры ЭКО, на фоне имеющихся изменений системы гемостаза, запускается дополнительный механизм изменений в каскаде гемостаза, что значительно изменяет показатели коагулограммы. Таким образом, рассматривать и изучать нарушения системы гемостаза в патогенезе развития гестационных осложнений необходимо уже на эмбриологическом этапе и стадии имплантации плодного яйца, особенно для обеспечения благоприятного течения беременности.

Стимуляция суперовуляции при ЭКО сопровождается изменением гормонального фона, что может способствовать развитию гестационных осложнений, в том числе тромботических нарушений, риск которых возрастает в 5–6 раз по сравнению с беременностью, наступившей в естественном цикле. В основе таких осложнений лежат гемореологические нарушения, дисфункция системы гемостаза и снижение антитромботических свойств эндотелия.

Несмотря на накопленные знания, остаются открытыми вопросы влияния гемостазиологических и гемореологических факторов на разных сроках гестации и их вклад в развитие акушерских осложнений в зависимости от способа наступления беременности, что может иметь важное значение для разработки новых диагностическо-прогностических методов при выборе профилактических и лечебных тактик в программах ЭКО. Широкие возможности, которые предоставляет современная лабораторная диагностика, помогают не только расшифровать патогенетические механизмы, но и решить практические задачи. Все это

определяет актуальность темы данного диссертационного исследования, целью которого стала оценка прогностического значения лабораторных параметров системы гемокагуляции и гемореологии для выявления риска осложнений у пациенток после ЭКО.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений рекомендаций и выводов**

Объем исследования и методический подход, использованные автором для формирования групп и статистической обработки данных, представляются достаточными для получения достоверных результатов. Автором проведено закрытое ретроспективно - проспективное контролируемое когортное рандомизированное исследование в ходе которого проводился сравнительный анализ данных соматического и репродуктивного анамнеза, клинических, инструментальных и лабораторных исследований 365 пациенток. Сформированы 4 группы в зависимости от способа наступления беременности: 1-я группа (n=70) - беременность после ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) с использованием донорских яйцеклеток; 2-я группа (n=68) – беременность после ЭКО и ПЭ - с использованием донорских яйцеклеток по программе «Суррогатное материнство»; 3-я группа (n=89) - ЭКО и ПЭ с использованием собственных яйцеклеток; 4-я контрольная группа (n=82) - самопроизвольно наступившая беременность. Методы исследования, использованные автором современны, многочисленны, информативны и соответствуют поставленной цели и задачам. и адекватной статистической обработкой полученных данных. Выносимые на защиту положения, практические рекомендации, выводы логичны и аргументированы. Соблюдены все требуемые этические нормы научного исследования.

### **Достоверность и новизна полученных результатов**

Диссертантом проведен комплексный анализ состояния системы гемостаза и гемореологических параметров во время беременности,

наступившей после ЭКО и ПЭ с донорскими яйцеклетками в сравнении с самопроизвольно наступившей беременностью, а также описаны гемореологические и гемостазиологические профили при беременности в разные периоды гестации. Изучены реологические характеристики эритроцитов после ЭКО в разные сроки беременности, а также взаимосвязь гемостазиологических и гемореологических показателей, определенных в 1-м триместре с акушерскими осложнениями, возникшими в 3-м триместре.

Проведенный автором корреляционный анализ между происходящими изменениями некоторых показателей (уровня фибриногена, фактора свёртывания VIII, тканевого активатора плазминогена, деформируемости эритроцитов, D-димера, ADAMTS – 13 и пр.) при беременности у женщин после ЭКО, выявил возможности прогнозирования развития гестационных осложнений (ГАГ, преэклампсии, ГСД, СЗРП, холестаза)

Предложено внедрение панели лабораторных тестов для формирования прогностических групп риска развития гестационных осложнений, у женщин, чья беременность наступила после ЭКО.

Полученные результаты диссертационной работы достоверны, что определяется достаточным количеством наблюдений, репрезентативностью групп исследования, использованием современных методов обследования и статистического анализа, логично обоснованы и могут иметь значение для науки и практической медицины.

### **Общая характеристика и содержание работы**

Диссертационная работа построена по традиционному типу и изложена на 135 страницах печатного текста. Работа состоит из оглавления, введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы, включающего 196 литературных источников, из них 93 отечественных и

103 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 27 таблицами.

Глава «Материалы и методы» содержит описание объема и методов исследования, общую характеристику пациентов, а также клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, использование которых обосновано и целесообразно для достижения цели исследования. Описаны методы статистической обработки данных, применение которых позволило автору получить достоверные результаты.

Третья и четвертая глава посвящены результатам исследования, в которых автор подробно приводит собственные данные.

В главе обсуждении результатов работы, автор проводит сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, работающих в этой области. Автором показано, что у беременных после ЭКО с донорскими и собственными яйцеклетками уже в I триместре беременности по сравнению с группой контроля появляются отклонения во всех микрореологических параметрах крови. На протяжении беременности в упомянутых группах эти нарушения усугубляются, что приводит к нарушению кровотока в системе микроциркуляции, провоцируется гиперагрегационный синдром и микротромбообразование, в последующем ведущее к развитию плацентарной недостаточности (преэклампсии, СЗРП и другим осложнениям).

Особый интерес представляет разработка лабораторных панелей, имеющих важное прогностическое значение для формирования групп риска по развитию акушерских осложнений в III триместре.

«Заключение» содержит выводы, которые отражают поставленные задачи и соотносятся с положениями, выносимыми на защиту. Практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, могут быть внедрены в работу родовспомогательных

учреждений, а также использоваться в процессе обучения врачей. В заключении автор представляет ключевые моменты каждого раздела диссертации.

Статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как работа выполнена на достаточном материале с применением оптимальных методов анализа.

Научные положения диссертации обоснованы, достоверны, содержат научную новизну. Выводы логично вытекают из содержания диссертации, и практические рекомендации конкретны и отвечают задачам исследования.

Автореферат оформлен в соответствии с современным требованиям и отражает основные положения диссертации. По теме диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, в том числе 9 статей в журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, результаты отражены в 6 докладах на научных конференциях, 5 из которых с участием специалистов лабораторной диагностики.

Результаты диссертационной работы Соболевой В.В. могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе для студентов, ординаторов и аспирантов; на циклах повышения квалификации по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Клиническая лабораторная диагностика».

### **Замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальные замечания по диссертационной работе отсутствуют. В тексте встречаются стилистические погрешности и опечатки, однако они не оказывают существенного влияния на восприятие текста в целом и не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В порядке обсуждения и организации дискуссии хотелось обсудить следующие вопросы:

1. В работе представлен большой перечень лабораторных тестов, которые

по мнению автора обоснованно обладают прогностическим значением для оценки риска развития гестационных осложнений в программах ВРТ. Есть ли необходимость каждой женщине выполнять весь перечень исследований, или можно подойти персонализированно, выделив группы для сокращенного обследования, и по каким критериям необходимо выделять таких пациенток.

2. Проводилась ли валидация панели прогностических лабораторных тестов на независимой выборке или это включено в дальнейшие планы работы?

Сделанные замечания не снижают значимости и качества проведенного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Соболевой Виктории Владимировны на тему: «Состояние системы гемостаза при беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Александрова Леонида Семеновича и доктора медицинских наук Шабалиной Аллы Анатольевны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке вспомогательной прогностической панели лабораторной оценки риска развития гестационных осложнений, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии, клинической лабораторной диагностики и медицины в целом.

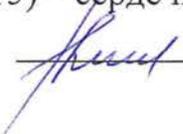
По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой лабораторной медицины  
с клиникой Института медицинского образования  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ  
(шифр научной специальности 14.00.46.(3.3.8) – Клиническая лабораторная диагностика; 14.00.44 (3.1.15) – сердечно-сосудистая хирургия)

« 27 » 01 2025 г.  Вавилова Татьяна Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.В. Вавиловой заверяю  
Ученый секретарь

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

« 27 » 01 2025  А. О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства

здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, адрес  
Электронной почты: [viv.lab.spb@mail.ru](mailto:viv.lab.spb@mail.ru), тел.: +7 (812) 660-37-06