

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и
инновациям
Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент


_____ К. Б. Мирзаев
«31» _____ 2025 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Соболевой Виктории Владимировны на тему: «Состояние системы гемостаза при беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4.Акушерство и гинекология; 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы исследования

Репродуктивное здоровье женщины является приоритетной областью развития системы здравоохранения в Российской Федерации. Внедрение в клиническую практику различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило осуществить реализацию детородной функции при ранее неизлечимых формах бесплодия и привело к значительному увеличению доли беременностей, наступивших в результате применения различных видов ВРТ. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является

одним из способов реализовать репродуктивные планы многих женщин с осложненным анамнезом. Однако, до сих пор остается дискуссионным вопрос взаимосвязи процедуры ЭКО с частотой гестационных осложнений, в том числе привычной потерей беременности, преждевременными родами, преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью. Изучение эффективности различных программ ВРТ, вынашивания беременности, успешного родоразрешения, а также прогнозирование и выявление вероятных серьезных акушерских осложнений после и переноса эмбриона становится важнейшей комплексной проблемой репродуктологии и акушерства.

Современная научная литература отражает непрерывно возрастающий интерес к пониманию процессов, происходящих во время беременности после программ ВРТ, при этом остаются актуальными работы, направленные на исследование патогенеза гестационных осложнений при использовании различных методов ВРТ. В последние годы отмечается повышенный интерес к изучению взаимосвязи между изменениями системы гемостаза во время беременности, наступившей после ЭКО с развитием гестационных осложнений. В этой связи исследование гемостазиологических нарушений является одним из приоритетных направлений в концепции совершенствования перинатальной помощи и охраны здоровья беременных женщин. С целью эффективной разработки эффективных диагностических и терапевтических стратегий изучение патогенеза акушерских осложнений на современном уровне развития медицины необходимо проводить с позиции мультидисциплинарного подхода. Поиск клинко-лабораторных маркеров прогноза гестационных осложнений и их внедрение в клиническую практику может стать одним из глобальных направлений, разработка которых будет способствовать снижению рисков гестационных осложнений и, как следствие, увеличению успешных исходов беременности после программ ВРТ.

Вопрос идентификации клинко-лабораторных факторов прогноза развития тяжелых акушерских осложнений на основании оценки гемореологических и гемостазиологических биомаркеров представляет научно-

практический интерес и обуславливает актуальность диссертационного исследования Соболевой Виктории Владимировны.

Диссертационная работа Соболевой Виктории Владимировны выполнена в рамках научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Автором проведен комплексный сравнительный анализ состояния системы гемостаза, функции эндотелия и реологических характеристик эритроцитов у женщин, чья беременность наступила после программ ВРТ, в разные периоды гестации.

Описаны ранее неизвестные особенности системы гемостаза в зависимости от использования различных программ ВРТ. Установлено, что наиболее существенные изменения гемостазиологических и реологических показателей характерны для беременности, наступившей после программ с донорскими и собственными ооцитами.

Доказана корреляционная зависимость изменений показателей системы гемостаза в I триместре беременности), наступившей после программ ВРТ с последующим развитием таких гестационных осложнений, как артериальная гипертензия, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, синдрома задержки роста плода.

Для стратификации риска развития гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после программ ВРТ, разработана предиктивная лабораторная панель с прогностическими значениями, включающая определение активности фактора свертывания VIII, плазминогена, протеина С, металлопротеиназы ADAMTS-13, уровней тканевого активатора плазминогена, фибриногена, Д-димера, фактора Виллебранда, а также показателей деформируемости эритроцитов и АДФ- и коллаген- индуцированной агрегации тромбоцитов в I триместре беременности.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на большом клиническом материале - 365 пациенток и высоком научно-методическом уровне с использованием современных, высокоинформативных методов лабораторной диагностики.

Оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, содержит 23 рисунка и 27 таблиц и состоит из следующих разделов: оглавление, введение, литературный обзор, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений и условных обозначений. Список литературы включает 196 литературных источника, из них 93 отечественных и 103 – зарубежных авторов. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована графиками, рисунками и таблицами, что облегчает восприятие материала. Полученные соискателем данные не вызывают сомнений, так как достоверность их подтверждена статистическим анализом, выполненным с помощью современного программного обеспечения Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США), KNIME версии 4.0.1 (KNIME AG, Швейцария) и GraphPad Prism v.8.4 (GraphPadSoftware, США). Категориальные данные сравнены критерием Хи-квадрат, непараметрические данные методом Манна-Уитни. Для оценки различий между множеством групп проведен факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Корреляция между отдельными показателями и группами установлена с помощью коэффициент Пирсона (r). Оценку прогностических возможностей выбранных параметров для предсказания развития акушерских осложнений осуществляли путем построения линейных логистических регрессий и расчета «рабочей характеристики приемника» (ROC анализ) с вычислением значений площади под ROC-кривой (AUC). Также рассчитаны специфичность (Sp) и чувствительность (Se) для полученных пороговых значений. Принятая достоверность различий соответствует значению $p < 0,05$.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, отражающих основное содержание диссертационной работы. Основные положения исследования доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах. Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В клинической практике на основании полученных результатов проведенного исследования возможно:

- оптимизировать ведение беременности, наступившей с использованием ВРТ;
- обосновать необходимость проведения углубленных гемастазиологических исследований, позволяющих уже в 1 триместре беременности определить степень риска и прогноз развития гестационных осложнений.
- своевременно корректировать выявленные нарушения гемостаза, что позволяет не только прогнозировать риск развития поздних тяжелых гестационных осложнений, но и приблизиться к решению проблемы благоприятного исхода беременности, наступившей в результате использования ВРТ.

Полученные в ходе выполнения данной работы результаты лабораторных данных и их серьезный научный анализ позволяют приблизиться к пониманию патогенетических особенностей развития тяжелых акушерских осложнений и сформулировать основные направления их превенции.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Разработанный диссертантом алгоритм лабораторных исследований целесообразно использовать при курации беременности, наступившей

после программ ВРТ.

С целью прогноза риска развития гестационных осложнений в группе высокого риска следует использовать предложенную аспирантом лабораторную панель, включающую определение активности фактора свертывания VIII, уровня фибриногена, АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, D-димера, металлопротеиназы ADAMTS-13, уровней тканевого активатора плазминогена, фибриногена, D-димера, фактора Виллебранда и деформируемости эритроцитов с их оценкой по определенным пороговым уровням. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии и кафедр клинической лабораторной диагностики.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе отсутствуют. Вместе с тем, во второй главе диссертации следовало уделить больше внимания описанию клинических особенностей обследованных больных, в частности уточнить причины бесплодия, которые сами по себе могут являться факторами риска не только нарушений системы гемостаза, но и тяжелых осложнений гестации. Для большей объективности и достоверности результатов исследования целесообразно было бы уточнить характер подготовки к программам ВРТ и особенности их проведения, в частности, конкретизировать число беременностей, наступивших в стимулированных и криоциклах циклах, поскольку в этих случаях, согласно рандомизированным исследованиям и мета - анализам, риски акушерских осложнений (преэклампсии, гестационной гипертензии, крупных размеров плода), а также изменений в системе гемостаза могут различаться в зависимости от количества полученных ооцитов и уровня гиперэстрогении, в том числе обусловленной применением циклической гормональной терапии на этапе подготовки к переносу эмбрионов, полученных из донорских ооцитов или у суррогатных матерей. Мы полагаем, что это может послужить поводом к продолжению

исследования в направлении стратификации данных, с учетом перечисленных факторов. Следует отметить, что в тексте также встречаются стилистические неточности и опечатки. Данные замечания носят рекомендательный характер и не влияют на научную и практическую ценность данной работы.

Заключение

Таким образом, 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 по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Александрова Леонида Семеновича и доктора медицинских наук Шабалиной Аллы Анатольевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи прогнозирования гестационных осложнений у женщин, чья беременность наступила после программ ВРТ, на основании оценки гемореологических и гемостазиологических биомаркеров. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результаты имеют научное, и практическое значение для акушерства, гинекологии и клинической лабораторной диагностики.

Диссертация Соболевой Виктории Владимировны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации в редакции, №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., № 62 от 25.01.2024г.), предъявляемым к кандидатским и докторским диссертациям.

Отзыв на диссертацию обсуждён и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии и кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от « 28 » января 2025 г.).

Т.А. Чеботарёва

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

« 31 » сентября 2025 г.



Подпись доктор медицинских наук, доцента Мирзаев К. Б. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д. м. н., профессор



Т. А. Чеботарёва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел: + 7 (499) 252-21-04, Электронная почта: rmapo@rmapo.ru