

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лебедевой Екатерины Игоревны

**«Персонафицированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

*Актуальность исследования* обусловлена сохраняющейся высокой частотой невынашивания беременности и отсутствием патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мер после потери первой беременности, что повышает риск повторных репродуктивных потерь.

Известно, что патогенетическое влияние любых неблагоприятных факторов риска невынашивания беременности реализуется в виде недостаточной инвазии цитотрофобласта. В этом плане недооцененным фактором риска ранних репродуктивных потерь в клинической практике является оценка активности фибринолитической системы крови, снижение которой повышает вероятность тромбообразования в сосудах на локальном уровне (эндометрий), препятствует полноценной инвазии трофобласта, и, вероятно, является важным фактором возникновения ранних репродуктивных потерь или других гестационных осложнений (преэклампсия, преждевременные роды, синдром задержки роста плода). На вариабельность профибринолитических реакций, как известно, существенное влияние оказывает сосудистая стенка посредством синтеза ключевых компонентов фибринолиза – тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1). Преобладание уровня PAI-1 над t-PA приводит к состоянию гипофибринолиза – одному из серьезных факторов, препятствующему полноценной инвазии трофобласта. В связи со сказанным актуальность проведенной автором разработки прегравидарной подготовки пациенток со сниженной фибринолитической активностью сосудистой стенки не вызывает сомнений.

## ***Обоснованность и достоверность полученных данных***

подтверждается выстроенным дизайном исследования, достаточным количеством обследованных супружеских пар, использованием современных методов математической обработки полученных результатов. Методология исследования обозначена в три этапа: 1) ретроспективное обсервационное некомбинированное «случай-контроль», в котором было проведено сравнение анамнестических, клинических и лабораторных данных у 212 супружеских пар с первичными репродуктивными потерями и 100 супружеских пар с благополучным завершением первой беременности, 2) проспективное обсервационное исследование временных серий с включением 30 пациенток с гипофибринолизом, с целью оценки влияния курса перемежающей пневмокомпрессии (ППК) на основные показатели системы фибринолиза и внутриэндометриального кровотока до и после коррекции фибринолитических реакций, 3) проспективное нерандомизированное исследование с целью оценки клинической эффективности программы персонифицированной прегравидарной подготовки, включающей курс перемежающей пневматической компрессии. Для выявления наиболее значимых факторов риска невынашивания беременности был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ.

***Научная новизна*** заключается в том, что автором впервые определена прогностическая модель повторных ранних репродуктивных потерь у пациенток с потерей первой беременности с предсказательной способностью модели 87,6% (AUC = 0,84; 95% CI 0,78–0,86), а также установлена высокая значимость гипофибринолиза в генезе первичных (72,6%) и повторных (83,8%) ранних репродуктивных потерь.

Установлена связь усиления профибринолитических реакций сосудистой стенки (по концентрации PAI-1) с повышением перфузионных индексов кровотока в эндометрии (по FI) ( $r=-0,86$ ,  $p<0,0001$ ).

Определены прогностические маркеры повторных репродуктивных потерь у пациенток с ранней потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки: отношение уровня t-PA/PAI-1 $\leq$ 0,14 (чувствительность – 85,7% специфичность – 95,5%) и васкуляризационно-поточковый индекс VFI $\leq$ 3,6 (чувствительность – 85,7%, специфичность – 81,8%).

Обосновано проведение курса перемежающей пневматической компрессии в комплексе мер прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки, что позволило снизить долю повторных ранних репродуктивных потерь на 13,1%, преэклампсии на 10,5%, частоту перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на 19,8%.

**Теоретическая значимость работы** состоит в том, что установлена значимость гипофибринолиза, как фактора риска ранних репродуктивных потерь, а также установлены лабораторные (отношение t-PA/PAI-1 $\leq$ 0,14) и доплерометрические (VFI $\leq$ 3,6) маркеры повторных репродуктивных потерь у пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом.

**Практическая значимость работы.** Показана клиническая, ультразвуковая и лабораторная эффективность немедикаментозной коррекции снижения фибринолитической активности сосудистой стенки (курс перемежающей пневматической компрессии) у пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом. Разработана эффективная программа персонифицированной прегравидарной подготовки пациенток с ранней потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки, применение которой позволяет снизить частоту повторных репродуктивных потерь, улучшить перинатальные исходы.

Основные результаты диссертации Лебедевой Екатерины Игоревны, выводы и рекомендации с достаточной полнотой изложены в 9 научных работах, из них 3 в рецензируемых журналах списка ВАК РФ. Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620055

«Факторы риска первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах» (заявка №2019622534, дата поступления 24 декабря 2019г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 15 января 2020г.).

В целом по работе принципиальных замечаний нет.

На основании данных, представленных в автореферате, можно сделать заключение, что диссертационная работа Лебедевой Екатерины Игоревны «Персонафицированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом» соответствует п.9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 29.05.2017г. № 650), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор  
Руководитель лаборатории свертывания крови  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии» Федерального  
медико-биологического агентства России

Л.П. Папаян

Раб. телефон: (812) 717 35 82; Электронная почта: [papayan@mail.ru](mailto:papayan@mail.ru)  
30.10.2020 г

Личную подпись д.м.н., профессора Л.П. Папаян заверяю

Начальник отдела кадров  
ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России



Н.В. Яковлева

Телефон: (812) 274-56-50

Даю согласие на обработку моих персональных данных  
в рамках рассмотрения диссертационного отдела

Л.П. Папаян