

Федеральное Государственное  
Бюджетное Образовательное  
Учреждение Высшего  
Образования «Омский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации  
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава  
России)

644099, Омская область, г. Омск,  
ул. Ленина, 12  
Тел.: 957-001; факс: 957-002  
rector@omsk-osma.ru  
\_\_\_\_\_ 2020 г.

№ \_\_\_\_\_

На

№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по НИР  
ФГБОУ ВО ОмГМУ  
Минздрава России  
д.м.н., профессор  
А.В. Пискалов



« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г.

## О Т З Ы В

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Лебедевой Екатерины Игоревны на тему «Персонафицированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность темы выполненной диссертации**

Ранние репродуктивные потери остаются одной из нерешенных проблем современной акушерско-гинекологической практики. Частота невынашивания беременности в России многие годы остается стабильно высокой и составляет 15-27% от общего числа всех выявленных беременностей.

Хорошо известно, что потеря первой беременности повышает риск повторной потери, а каждая новая потеря увеличивает сумму

неблагоприятных факторов и снижает шанс благополучного исхода следующей беременности.

В структуре репродуктивных потерь преобладают прерывания беременности на ранних сроках (80%), этиология которых сложна и многообразна. В большинстве случаев это либо хромосомные нарушения (7-50%), либо нарушения со стороны здоровья будущих родителей, что лежит в основе патологической имплантации и плацентации, и в последующем реализуется в выкидыш или другие большие акушерские синдромы.

По мнению ряда исследователей, в структуре причин ранних потерь беременности, наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза составляют от 45% до 75%, которые приводят к нарушению баланса между прокоагулянтным и фибринолитическим звеном, являются триггером гиперагрегации и тромбообразования. Большинство научных исследований посвящено изучению причин активации прокоагулянтного звена гемостаза, но известно, что гиперагрегационный синдром может быть обусловлен сниженной активностью системы фибринолиза, роль которой в реализации ранних потерь беременности еще не определена.

В 20-40% случаев причины неудавшейся беременности остаются неизвестными, что делает необходимым поиск новых факторов, отрицательно влияющих на течение беременности в ранние сроки, а также разработки на их основе методов индивидуального прогнозирования и профилактики невынашивания беременности, уточнения схем предгравидарной подготовки женщин, которые планируют первую беременность или имеет уже историю неблагоприятного исхода предыдущих беременностей.

Таким образом, тема диссертационной работы Е.И. Лебедевой является актуальной и своевременной, имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

## **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Научно-квалифицированная работа выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

### **Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование построено согласно четко разработанному дизайну, позволяющего достичь, поставленную цель при реализации сформулированных задач. Структура диссертационного исследования и способ изложения полученного материала позволяют проследить логику построения рабочей гипотезы, анализ собственных данных последовательно перетекают в умозаключения и резюме.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, подтверждены данными исследования, четко сформулированы, и основаны на данных литературно-библиографической справки, достаточном числе наблюдений, использовании современных методов исследования.

Достоверность полученных в работе результатов, обоснованность научных положений, выводов и заключений не вызывает сомнения и базируется на продуманном методическом и методологическом подходе к выполнению диссертационного исследования с использованием метода математического анализа, а также современных методов статистической обработки цифрового материала, которые позволили выявить высокую значимость гипофибринолиза в реализации ранних потерь беременности,

создать алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности и гипофибринолизом, определить прогностические маркеры её эффективности.

### **Научная новизна и значимость полученных автором результатов для науки и практики**

На основании проведенного научного исследования автором установлено, что гипофибринолиз имеет место в 72,6% случаев при первом и в 83,8% случаев при повторном выкидыше.

Установлены лабораторные (отношение  $t\text{-PA/PAI-1} \leq 0,14$ ) и доплерометрические ( $VFI \leq 3,6$ ) маркеры повторных репродуктивных потерь у пациенток с потерей первой беременности и гипофибринолизом.

Методом логистической регрессии 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).

Создана и клинически апробирована программа персонафицированной прегравидарной подготовки пациенток с первичной ранней потерей беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки, применение которой позволяет снизить частоту повторных репродуктивных потерь и улучшить перинатальные исходы.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Результаты диссертационного исследования расширяют научные знания механизма повторных репродуктивных потерь в супружеских парах с потерей первой беременности. Полученные научные результаты новы, интересны не только с научной точки зрения, но и являются важными для практического здравоохранения.

С практической точки зрения важно, что разработанный персонафицированный подход позволяет прогнозировать риск повторных

репродуктивных потерь в супружеских парах с потерей первой беременности и своевременно проводить прегравидарную подготовку с учетом индивидуальных факторов риска. Полученные результаты работы могут быть использованы в работе женских консультаций и клиниках репродуктивных технологий, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов, в программах постдипломного обучения для специалистов в области акушерства и гинекологии.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует основным данным представленным в диссертации и отражает ее наиболее существенные положения, выводы и практические рекомендации.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертационного исследования в полном объеме представлены в 9 научных работах, из них 3 в научных журналах, которые включены ВАК в перечень рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Автор имеет Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620055 «Факторы риска первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах» (заявка №2019622534, дата поступления 24 декабря 2019 г., дата государственной регистрации в Реестре баз данных 15 января 2020 г.).

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа Е.И. Лебедевой изложена на 137 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами, 16 рисунками. Список литературы представлен 201 литературными источниками, из них 76 отечественных и 126 зарубежных авторов.

Цель работы соответствует теме исследования, сформулированные автором задачи, помогают в раскрытии цели. Структура и содержание глав

диссертационной работы построены в логической последовательности.

Обзор литературы в достаточной степени отражает современное состояние изучаемой проблемы. Проведенный литературный анализ является логической базой для анализа собственных данных автора.

На первом этапе для оценки факторов риска первичных и повторных репродуктивных потерь в супружеских парах проведено ретроспективное обсервационное некомбинированное исследование «случай-контроль», в которое включено 312 супружеских пар с потерей первой беременности. На втором этапе выполнено проспективное обсервационное исследование временных серий с определением критериев до и после курса перемежающей пневматической компрессии (ППК) с целью оценки его влияния на основные показатели системы гемостаза и фибринолиза, а также параметры внутриэндометриального кровотока. В исследование включено 30 пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки, обратившихся для проведения прегравидарной подготовки (основная группа). На третьем этапе с целью оценки клинической эффективности программы персонифицированной прегравидарной подготовки включающий курс перемежающей пневматической компрессии проведено проспективное нерандомизированное исследование.

Главы диссертации, посвященные результатам исследования, изложены подробно, отражают результаты проведенного научного исследования. Предложен индивидуальный (персонифицированный) подход к проведению прегравидарной подготовки у пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом. Проведен сравнительный анализ его эффективности. В заключении проводится сопоставление полученных автором результатов с имеющимися данными в отечественной и зарубежной литературе.

Работа хорошо проиллюстрирована и содержит подробные результаты статистического анализа, необходимые для обоснования сделанных выводов. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют важность для врачей акушеров-гинекологов.

Принципиальных замечаний к работе нет. Основная позиция автора представляется понятной и обоснованной. Изложенное позволяет высоко оценить диссертационное исследование Е.И. Лебедевой, но вместе с тем хотелось бы отметить ряд вопросов, требующих уточнения:

1. В Вашем исследовании на первом этапе для исключения генетических aberrаций проводилось ли обследование эмбрионов?
2. Почему перемежающаяся пневмокомпрессия была использована на верхней конечности, тогда как в протоколах профилактики ВТЭО указано, что метод пневмокомпрессии проводится на нижних конечностях?
3. Каким методом были определены пороговые значения уровней гомоцистеина (12 мкмоль/л) и XII-а зависимого фибринолиза (12 минут)?

**Заключение о соответствии диссертации критериям,  
установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Таким образом, научно-квалифицированная работа **Лебедевой Екатерины Игоревны** на тему «Персонафицированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи акушерства и гинекологии – снижение частоты ранних репродуктивных потерь у пациенток с гипофибринолизом на основе разработки и внедрения

персонализированной с учетом индивидуальных факторов риска прегравидарной подготовки.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа **Лебедевой Екатерины Игоревны** соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 и от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Диссертация, автореферат и отзыв о научно-практической значимости диссертации Лебедевой Е.И. обсуждены и одобрены на заседании кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Протокол № 3 от 19.10. 2020 года.

Рецензент:

**Баринов Сергей Владимирович**

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология)

Подпись д.м.н., профессора Баринова С.В. заверяю

*С.В. Баринов*  
*С.В. Баринов* / *С.В. Баринов* 8.10. /  
16.10.2020

Адрес: 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12  
Контактный телефон: 8 (3812) 957-001  
E-mail: rector@omsk-osma.ru  
Официальный сайт: <http://omsk-osma.ru>