

## **О Т З Ы В**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Пасман Натальи Михайловны на диссертацию 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 темы исследования**

Ранние потери беременности являются не решенной проблемой современной акушерско-гинекологической службы. После прерывания первой беременности, риск повторной неудачи увеличивается в двое, с каждой новой потерей успех следующей беременности становится все более сомнительным. Причины ранних потерь беременности многофакторны и условно делятся на медицинские, социальные и экологические. Медицинские причины, как правило, связаны с низким уровнем здоровья будущих родителей. Со стороны матери наиболее часто выявляются поломки в эндокринном, иммунном статусе и нарушения в прокоагулянтном или фибринолитическом звеньях системы гемостаза. Известно, что одним из значимых условий для успешной имплантации, плацентации, роста и созревания плаценты является адекватная работа системы гемостаза, баланс всех ее звеньев. Нарушения в системе гемостаза при невынашивании беременности встречаются в 55-75% случаев и представлены активацией прокоагулянтного звена и угнетением системы фибринолиза. Дисбаланс между процессами фибринообразования и фибринолиза лежит в основе нарушения процессов полноценной инвазии трофобласта и патологической плацентации, что в последующем приводит к многим акушерским осложнениям. Причины, связанные с повышенной активностью прокоагулянтного звена гемостаза достаточно хорошо изучены, тогда как патология фибринолитической системы и её роль при невынашивании беременности остается недооцененной в клинической практике. В научной ли-

тературе отсутствуют данные о методах коррекции нарушений в системе фибринолиза у пациенток с ранними репродуктивными потерями на прегравидарном этапе и данные об акушерских и перинатальных исходах у этих пациенток после коррекции гипофибринолиза.

На основании вышеизложенного тема диссертации Лебедевой Е.И. «Персонализированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом», выполненная в рамках специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология - является актуальной и имеет как фундаментальную, так и практическую значимость.

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

Цель научного исследования Лебедевой Е.И. - улучшение репродуктивных исходов у пациенток с ранней потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки с помощью персонализированной прегравидарной подготовки. Для достижения цели автором определены 4 задачи, которые были успешно решены в 3 этапа. На первом ретроспективном этапе автором были установлены клиничко-анамнестические и гемостазиологические факторы риска ранних потерь беременности, с помощью регрессионного анализа построены прогностические модели первичных и повторных выкидышей. Определена, высокая частота гипофибринолиза пациенток с первичными (72,6%) и повторными (83,8%) ранними репродуктивными потерями. Для коррекции гипофибринолиза автор использует метод перемежающей пневматической компрессии (ППК) и на втором проспективном этапе проводит оценку состояния системы гемостаза, включая реакции фибринолиза, сравнивает ультразвуковые параметры эндометрия пациенток с первичными репродуктивными потерями до и после терапевтической коррекции фибринолитической активности сосудистой стенки с параметрами пациенток с потерей первой беременности в анамнезе. Полученные автором положительные результаты при применении ППК позволяют включить данный метод в программу прегравидарной под-

готовки пациенток с первичными ранними репродуктивными потерями и гипофибринолизом. На третьем, проспективном этапе исследования автор проводит оценку клинической эффективности, созданной им программы прегравидарной подготовки с оценкой гестационных и перинатальных исходов.

Результаты, полученные в исследовании представлены автором в положениях, выносимых на защиту: супружеские пары с ранней потерей первой беременности, имеющие сочетание факторов: хронический эндометрит, гипотиреоз, гипофибринолиз, гипергомоцистеинемию у женщины и хронические заболевания нижних отделов мочеполовой системы у мужчины, составляют группу высокого риска по повторным репродуктивным потерям с предсказательной способностью модели 87,6%; применение курса перемежающей пневмокомпрессии на прегравидарном этапе у пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и гипофибринолизом приводит к снижению агрегационной способности тромбоцитов на 11,3%, активации фибринолитических реакций сосудистой стенки на 55,6%, усилению перфузии эндометрия (FI на 11,9%, VI на 13,4%, VFI на 38,5%); проведение персонализированной прегравидарной подготовки с курсом перемежающей пневматической компрессии пациенткам с потерей первой беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки позволяет снизить долю повторных ранних репродуктивных потерь на 13,1%, преэклампсии на 10,5%, частоту перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на 19,8%.

Изложенные в работе научные положения, 5 выводов, практические рекомендации подтверждены проведенными исследованиями, четко изложены, обоснованы, логичны, не вызывают сомнений в своей достоверности.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достаточное число клинических наблюдений и грамотное использование современных методов медицинской статистики позволили Лебедевой Е.И. получить новые данные, касающиеся этиологии ранних потерь беременности, установить роль гипофибринолиза при первичном и повторном выкидыше, показать коморбидность

причин невынашивания в супружеских парах и отразить это в прогностических моделях. Впервые в комплексе мер прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности в анамнезе использован немедикаментозный метод коррекции нарушений фибринолитической системы – перемежающая пневматическая компрессия. Автором 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  $t\text{-PA/PAI-1} \leq 0,14$  (чувствительность – 85,7% специфичность – 95,5%) и васкуляризационно-поточковый индекс  $VFI \leq 3,6$  (чувствительность – 85,7%, специфичность – 81,8%). Доказана клиническая эффективность курса перемежающей пневматической компрессии в комплексе мер прегравидарной подготовки пациенток с потерей первой беременности в анамнезе и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки.

Новизна исследования сомнений не вызывает. Достаточный объем и научно-методический уровень исследований, корректная подборка материала и адекватная статистическая обработка с применением современных методов математического анализа и вычислительных алгоритмов обуславливают достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

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

Практическая значимость работы связана с тем, что автором 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. Создана и клинически апробирована программа персонализированной прегравидарной подготовки пациенток с первичной ранней потерей беременности и снижением фибринолитической активности сосудистой стенки, применение которой позволяет снизить частоту повторных репродуктивных потерь и улучшить пери-

натальные исходы. Установлены лабораторные (отношение t-PA/PAI-1 $\leq$ 0,14) и доплерометрические (VFI $\leq$ 3,6) маркеры повторных репродуктивных потерь у пациенток с потерей первой беременности и гипофибринолизом. Полученные результаты работы позволяют прогнозировать риск повторных репродуктивных потерь в супружеских парах с потерей первой беременности и своевременно проводить прегравидарную подготовку с учетом индивидуальных факторов риска.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты исследования перспективны для внедрения в клиническую медицину амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы, центры репродуктивной медицины, могут быть использованы в рамках учебных программ и модулей для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и в постдипломном обучении врачей по специальности акушерство и гинекологии.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности**

Диссертация Е.И. Лебедевой, представляет собой завершенное исследование, имеет определенную научную новизну и соответствует паспорту специальности «14.01.01 – акушерство и гинекология» в пункте 3 - Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; пункте 4 - Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; пункте 5 - Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Выводы корректны и дают ответ на поставленные в диссертационном исследовании задачи, позволяют добиться поставленной цели.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом**

Диссертация Е.И. Лебедевой построена по классической схеме, изложена профессиональным научным языком, стилистически выдержана. Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения. Обзора литературы, главы материалы и методы, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических реко-

мендаций, списка использованной литературы, который представлен 201 литературными источниками, из них 76 отечественных и 126 англоязычных, преимущественно опубликованных в последние 5 лет. Наглядность изложенного материала представлена иллюстрирована 19 таблицами, 16 рисунками. Все таблицы и рисунки информативны и высокого качества.

Особой ценностью работы является то, что автор убедительно показывает высокую значимость для благополучной реализации беременности состояние здоровья не только женщины, но и мужчины, отца будущего ребенка. В предложенном автором алгоритме прегравидарной подготовке делается акцент на персонифицированный подход: выявление и коррекция негативных факторов, которые имеются у конкретной супружеской пары.

Полученные автором результаты исследования, отраженные в диссертации, ранее были опубликованы в научных журналах и изданиях: 9 печатных работ, из них 3 в журналах, которые включены в перечень рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов диссертаций. Получено 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.).

Материалы диссертационного исследования неоднократно были представлены на научно-практических конференциях и конгрессах как российского, так и международного уровня. Автореферат диссертации полно отражает содержание всей работы. Принципиальных замечаний к тексту диссертации нет. Однако, в ходе изучения диссертации, возникли следующие вопросы:

1. На каком этапе прегравидарной подготовки (за сколько времени до наступления беременности) рекомендуется проведение перемежающей пневмокомпрессии?
2. Какие механизмы влияния метода наиболее значимы в профилактике репродуктивных потерь?
3. Мнение автора о возможности использования метода ППК в разных модификациях при беременности.

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

Диссертационная работа Екатерины Игоревны Лебедевой на тему «Персонализированная прегравидарная подготовка пациенток с ранней потерей первой беременности и гипофибринолизом» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи улучшения репродуктивных исходов и качества жизни пациенток с ранней потерей первой беременности в анамнезе, что имеет важное значение как для акушерства и гинекологии, так и для медицины в целом, и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Екатерина Игоревна Лебедева заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

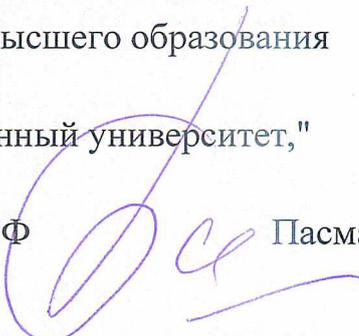
Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
института медицины и психологии

Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования

"Новосибирский национальный  
исследовательский государственный университет,"

доктор медицинских наук,

профессор, заслуженный врач РФ

 Пасман Наталья Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет" (г. Новосибирск) Официальный сайт: <http://www.nsu.ru/>

Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова д. 1

e.mail: [nmpasman@gmail.com](mailto:nmpasman@gmail.com)

Подпись д.м.н., профессора Н.М. Пасман заверяю: 

26.10.2020 г.

