

Заключение диссертационного совета 21.2.400.02 на базе
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет
имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации по
диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета 21.2.400.02
от 30 июня 2025 г., протокол № 7

О ПРИСУЖДЕНИИ

Хвесик Анне Андреевне,
гражданину Российской Федерации,
ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация Хвесик Анны Андреевны на тему: «Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 09 апреля 2025 года, протокол № 3 диссертационным советом 21.2.400.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России); 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; диссертационный совет утвержден Приказом Минобрнауки России от 12.03.2024 № 213/нк.

Соискатель Хвесик Анна Андреевна, 1991 года рождения, окончила Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького в 2014 году по специальности «Лечебное дело». Проходила интернатуру по специальности «Акушерство и гинекология» на базе Донецкого республиканского центра «Охраны материнства и детства» с 2014 г. по 2016 г.

Диплом специалиста НК №47016941 выдан в 2014 г.

В 2023 году окончила аспирантуру без отрыва от производства по специальности «Акушерство и гинекология» на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (свидетельство №3 от 12.12.2023 г.).

Работает врачом акушером-гинекологом Центра охраны здоровья семьи и репродукции на базе Донецкого Республиканского Перинатального Центра им. В.К. Чайки. Диссертация выполнена на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой

гинекологии ФНМФО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России Демина Татьяна Николаевна.

Официальные оппоненты:

- Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

- Андреева Маргарита Дарчоевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Артымук Натальей Владимировной (доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой), указала, что диссертация Хвесик Анны Андреевны на тему: «Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной и практической задачи акушерства – разработать и внедрить комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией, включающих определение генотипа критериальных и некритериальных генов, выявление отягощенного акушерского, личного и семейного тромботического анамнеза, изучения состояния гемостаза (показатели прокоагулянтного, фибринолитического, антикоагулянтного и тромботического звена) и фетоплацентарного комплекса (структура плаценты, маточно-плацентарно-плодовый кровоток и данные фетометрии) и выбор акушерской тактики и лечебных мероприятий с дифференцированным (персонифицированным) подходом к назначению низкомолекулярного гепарина (НМГ) с учетом полученных данных проведенного обследования. По актуальности и новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Соискатель имеет 9 работ, из них 7 статей в изданиях Российской Федерации, Донецкой Народной Республики, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки ДНР, в которых изложены основные результаты диссертации

1. Демина, Т.Н. Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных перинатальных осложнений, их профилактика и лечение (обзор литературы) / Т.Н. Демина, А.А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 73–85. (Диссертант проанализировала литературные источники, сформулировала выводы.)

2. Демина, Т.Н. Клинико-анамнестическая характеристика беременных с генетической формой тромбофилии / Т.Н. Демина, А.А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 15–20. (Диссертант провела клиническое исследование, систематизировала и обобщила результаты, сформулировала выводы.)

3. Анализ частоты наследственных форм тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии акушерской патологии / Т. Н. Демина, А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик, И. Л. Босько // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 11–17. (Диссертант собрала часть клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)

4. Роль мультигенной генетической тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла в формировании гестационных и перинатальных осложнений (клинический случай) / Т. Н. Демина, А. Г. Шаповалов, Д. В. Демина, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 81–92. (Диссертант проанализировала литературные источники, собрала часть клинического материала исследования, провела статистическую обработку результатов, сформулировала выводы исследования.)

5. Алгоритм ведения пациенток с генетической формой тромбофилии до наступления и во время беременности. Клиническая оценка его эффективности / Т. Н. Демина, А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 10–20. (Диссертант провела клиническое исследование, обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)

6. Тромбогеморрагические осложнения у родильниц с тромбофилией (клинический случай) / Т. Н. Демина, А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 115–123. (Диссертант собрала часть клинического материала исследования, провела статистическую обработку результатов, сформулировала выводы исследования.)

7. Демина, Т. Н. Оценка вариантов сочетания генов тромбофилии и фолатного обмена при различной акушерской патологии / Т. Н. Демина, А. Г. Шаповалов, А. А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 5–15. (Диссертант провела сбор клинического материала, провела обобщение результатов, статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)

Публикации в рецензируемых научных изданиях Российской Федерации, в которых изложены основные результаты диссертации (статьи)

8. Прегравидарная подготовка, ведение беременности и родов у женщин с генетической тромбофилией / Т.Н. Дёмина, А.А. Железная, А.Г. Шаповалов, А.А. Хвесик // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи: сборник трудов VI научно-практической конференции. – СПб, 2022 – С. 84–89. *(Диссертант собрала часть клинического материала исследования, провела статистическую обработку, сформулировала выводы исследования.)*

Тезисы

9. Дёмина Т. Н., Шаповалов А.Г., Хвесик А. А., Чайка В. К. Акушерские осложнения и наследственные формы тромбофилии и полиморфизма генов фолатного цикла // Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (4–7 сентября 2021 года, г. Сочи). – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. – С. 17–18. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

На автореферат диссертации поступили отзывы от:

1. Главного врача Государственного Бюджетного Учреждения Донецкой Народной Республики «Республиканского специализированного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики», врача-генетика высшей квалификационной категории, внештатного республиканского специалиста по медицинской генетике Минздрава Донецкой Народной Республики, Овчинниковой Е.А.;
2. Доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава РФ, врача гинекологического отделения ЦГКБ №6 г. Донецка, доцента Миревича Е.Д.;
3. Доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», доцента Бабич Т.Ю.;
4. Заведующего кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, Цхай В.Б.;
5. Доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, профессора Жаркина Н.А.;

Все отзывы положительные, в них отмечается актуальность, научная новизна работы, практическая значимость результатов исследования, замечаний в отзывах на автореферат нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием

публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **разработан и обоснован** спектр исследования некритериальных генов тромбофилии для установления этиологии гестационных и перинатальных осложнений. Обосновано применение препаратов НМГ с раннего срока гестации в комплексном лечении у беременных с генетической тромбофилией. Разработан и внедрен комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией, включающих определение генотипа критериальных и некритериальных генов, выявление отягощенного акушерского, личного и семейного тромботического анамнеза, изучения состояния системы гемостаза (показатели прокоагулянтного, фибринолитического, антикоагулянтного и тромботического звена) и фетоплацентарного комплекса (структура плаценты, маточно-плацентарно-плодовый кровоток и данные фетометрии) и выбор акушерской тактики и лечебных мероприятий с дифференцированным (персонифицированным) подходом к назначению НМГ с учетом полученных данных проведенного обследования.

– **предложено:**

1. Пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом показано скрининговое обследование на наличие мультигенной тромбофилии (критериальной и некритериальной).

2. Взятие пациенток с выявленной тромбофилией на диспансерный учет и проведение лечебно-профилактических мероприятий по разработанному алгоритму, который включает 3 этапа оказания медицинской помощи.

3. I этап – обследование, прегравидарная подготовка и планирование беременности:

- Объем исследований: анамнез акушерский, личный и семейный сосудисто-тромботический; клинико-лабораторное обследование; генетический скрининг; гемостазиологическое обследование; гормональный профиль щитовидной железы, яичников; выявление коморбидных заболеваний.

- Коррекция выявленной соматической, гинекологической патологии, гемостазиологических нарушений.

- Назначение НМГ и антиагрегантов в профилактической дозе при умеренном и высоком тромбогенном риске под контролем маркеров тромбофилии (Д-димер, РКМФ, АЧТВ, агрегация тромбоцитов) и активности анти-Ха-фактора.

4. II этап – профилактика и лечение гестационных осложнений в течение всего рока беременности и родоразрешения:

- Ранняя профилактика осложнений беременности: витаминно-минеральный комплекс; препараты железа; при угрозе прерывания беременности – гестагенные препараты.

- По показаниям – ингибиторы активации тромбоцитов под контролем агрегатограммы до 35–36 нед. включительно; НМГ в профилактической (или лечебной) дозе беременным с высоким или умеренным риском; отмена НМГ – временно при кровомазании, развитии родовой деятельности, за 24 ч до планового

родоразрешения с последующим возобновлением через 8–10 ч после родоразрешения под контролем коагулограммы, Д димера.

- Контроль УЗИ в сроках 10–12, 20–22, 30–32 и 38–40 нед., по показаниям – чаще; КТГ в III триместре 1 раз в 10 дней и по показаниям.

- Дородовая госпитализация в сроке 38–39 нед. (по показаниям □ раньше) для решения вопроса о методе родоразрешения.

5. III этап – профилактика осложнений послеродового (послеоперационного) периода:

- Объем исследований: стандартное клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови и др. по показаниям); гемостазиологический контроль в динамике; Д димер, активность анти-Ха фактора по показаниям на 4–10–14-е сутки и через 30 и 50 дней; УЗИ полости матки.

- Гемостазиологический контроль в динамике + Д димер на 2-е, 4-е, 10-е и 14-е сутки, а также через 30 и 50 дней.

- Возобновление профилактики тромбоэмболических осложнений – НМГ через 8–10 ч после родоразрешения в дозе 0,3 мл (0,6 мл) однократно в сутки в течение 7–10 дней при нормализации коагулограммы и низком риске ВТЭО, при средне - высоком риске – НМГ в профилактической дозе в течение 6 недель.

- Антибактериальная терапия после оперативного родоразрешения, компрессионное белье.

– **определено**, что своевременно проведенное в рамках предложенного алгоритма обследование и реабилитация до и во время беременности, и после родов, где базовым является применение НМГ, позволило снизить риск развития осложнений при различных типах тромбофилии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **Доказано** решение актуальной научно-практической задачи современного акушерства – снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с различными типами генетической тромбофилии путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, который позволил снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с генетической тромбофилией.

Сформулирована и научно подтверждена гипотеза о том, что частота и характер осложнений беременности не зависят от типа генетической тромбофилии – критериальной или некритериальной. Установлено, что среди женщин с неблагоприятным исходом беременности частота критериальной тромбофилии составляет 43 %, а некритериальной – 57 %.

Разработан и обоснован спектр исследования некритериальных генов тромбофилии для установления этиологии гестационных и перинатальных осложнений.

Обосновано применение препаратов НМГ с раннего срока гестации в комплексном лечении у беременных с генетической тромбофилией.

Разработан и внедрен комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией,

включающих определение генотипа критериальных и некритериальных генов, выявление отягощенного акушерского, личного и семейного тромботического анамнеза, изучения состояния системы гемостаза (показатели прокоагулянтного, фибринолитического, антикоагулянтного и тромботического звена) и фетоплацентарного комплекса (структура плаценты, маточно-плацентарно-плодовый кровоток и данные фетометрии) и выбор акушерской тактики и лечебных мероприятий с дифференцированным (персонифицированным) подходом к назначению НМГ с учетом полученных данных проведенного обследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практического здравоохранения подтверждается тем, что разработан и апробирован научно-обоснованный комплекс диагностических и лечебных мероприятий. Применение препаратов НМГ с раннего срока гестации, в комплексном лечении у беременных с генетической тромбофилией, способствует снизить риск развития осложнений при различных типах тромбофилии:

- самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель – в 2 раза ($p < 0,05$) при критериальной тромбофилии и в 2,7 раза при некритериальной ее форме ($p < 0,05$); внутриутробная задержка роста плода – соответственно в 1,4 и в 2,1 раза ($p < 0,05$), преэклампсия – соответственно в 1,6 и в 5 раз ($p < 0,05$);

- при критериальной тромбофилии показатель внутриутробной гибели плода снизился с 15,8 до 1,7 % ($p < 0,05$);

- при некритериальной тромбофилии снизились показатели частоты преждевременных родов с 24,8 % до 12,1 % ($p < 0,05$) и угрозы прерывания беременности с 50,3 % до 32,5 % ($p < 0,05$).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Республиканской научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (г. Донецк, 19 апреля 2019 г.); III международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 14–15 ноября 2019 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье семьи» (г. Донецк, 10 сентября 2021 г.); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 11–12 ноября 2021 г.); Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Сохранение репродуктивного здоровья женщин в XXI веке» (г. Волгоград, 27 января 2022 г.); VI Научно-практической конференции «Кротинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2 декабря 2022 г.); VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 15 декабря 2022 г.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ГБУ ДНР «ДРПЦ им. проф. В. К. Чайки» и ГБУ ДНР «Республиканская клиническая больница имени М. И. Калинина». Материалы диссертационной работы внесены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии (зав. каф. – проф. Чайка В.К.) и кафедры акушерства и гинекологии (зав. каф. – проф. Чурилов А.В.) ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты обследований получены на сертифицированном оборудовании, использованы

современные методики сбора и обработки данных. Статистическая обработка проведена корректно, выводы и практические рекомендации аргументированы результатами исследования. Единый алгоритм комплексного обследования и лечения основан на результатах, полученных в диссертации.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании Комиссии по вопросам биоэтики при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (13.02.2020, заключение № 5/5-1, протокол №1).

Личный вклад соискателя: диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и целесообразность исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования. Диссертантом выполнено накопление и систематизация первичной документации, отбор пациенток и распределение их в группы. Автором разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для женщин с генетической формой тромбофилии, оценка эффективности предложенных мероприятий проведена совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно описаны результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях, самостоятельно оформлены диссертационная работа и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами

На заседании 30.06.2025 диссертационный совет принял решение присудить Хвесик Анне Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук.

В проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий приняли участие 15 членов диссертационного совета, из них 9 докторов наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, проголосовали: за - 15, против – 0.

Председательствующий,
зам. председателя
диссертационного совета 21.2.400.02,
д. м. н., профессор

А.В. Дубовая

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.400.02,
к. м. н., доцент

С.И. Вакуленко

02 июля 2025 года

Подписи проф. Дубовой А.В. и доц. Вакуленко С.И. удостоверяю.

Проректор по науке и инновационному развитию
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России,
д. м. н., профессор

Н.Н. Бондаренко