

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Зайнулиной Марины Сабировны

на диссертацию Хвесик Анны Андреевны

**«Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии
гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и
лечение»,**

представленную к защите в диссертационный совет

21.2.400.02 при ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский

университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения

Российской Федерации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по научной специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Хвесик Анны Андреевны на тему : «Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение» посвящена наиболее актуальной проблеме акушерства - снижению частоты гестационных и перинатальных осложнений у женщин с различными типами генетической тромбофилии. Несмотря на распространенность акушерских осложнений, связанных с генетической тромбофилией у женщин Донецкого региона с отягощенным акушерским анамнезом, детального изучения влияния мультигенных форм генетической тромбофилии не проводилось. Соискателем проведено большое количество исследований по выявлению маркеров тромбофилии у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, рассмотрены особенности ведения беременных с генетически обусловленными тромбофилиями, что является необходимым для современного акушерства. Автором доказано, что своевременно проведенное обследование и реабилитация до и во время беременности, и после родов, где базовым является применение НМГ, позволяет снизить риск развития

осложнений при различных типах тромбофилии. Хвесик Анной Андреевной предложены оптимальные лечебно-диагностические мероприятия у женщин с наследственными тромбофилиями и привычным невынашиванием беременности в анамнезе, на этапе предгестационной подготовки, в течение беременности и послеродового периода.

Цель и задачи диссертационного исследования соискателя Хвесик Анны Андреевны направлены на снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности у женщин с генетической формой тромбофилии путем разработки, внедрения и оценки эффективности научно-обоснованного комплекса дифференцированных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родоразрешения. Основные задачи исследования, изложенные диссертантом, это проведение проспективного генетического обследования небеременных женщин Донецкого региона, с репродуктивными планами, имеющих в анамнезе гестационные и перинатальные потери различного срока гестации, и определение частоты и структуры генетических нарушений. Проведение рутинного анализа клинико-лабораторных показателей и молекулярно-генетического скрининга у беременных женщин. Изучение структуры генетических типов тромбофилии и установление наиболее неблагоприятных комбинаций генов тромбофилии для развития гестационных и перинатальных осложнений. Задачи сформулированы четко и соответствуют названию работы. В связи с вышеизложенным, актуальность диссертационного исследования Хвесик Анны Андреевны, посвященного разработке эффективных методов диагностики и лечебно-профилактических мероприятий, для снижения материнской и перинатальной заболеваемости, не вызывает сомнений.

Работа является актуальным исследованием, которое имеет большое практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения и подтверждается достаточным объемом методов исследований. В процессе работы были проведены сопоставления результатов наблюдений лечебных групп, изучены отдаленные результаты лечения. Методические подходы к решению поставленных задач адекватны, информативны и соответствуют поставленным автором целям и задачам.

Результаты исследований были сгруппированы по особенностям клинических проявлений, методам терапии заболевания. Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с помощью табличного редактора Excel для Windows. Оперировали параметрическими критериями: для количественных признаков – среднее арифметическое значение показателя (M) и ошибка среднего (m) (данные представлены в формате $M \pm m$); для качественных – абсолютная и относительная частота. При сравнении выборок использовали критерии χ^2 , Стьюдента, метод углового преобразования Фишера. Различие считали достоверным при $p < 0,05$. Оценочные методы определения эффективности разработанных методик лечения свидетельствуют о достоверности основных положений и выводов диссертации.

Диссертационная работа сформирована в соответствии с существующими требованиями и является завершенным научным исследованием, выполненным на большом количестве обследованных пациенток. Информативные методы исследования соответствуют поставленным задачам. Цели, задачи и этапы исследования лаконично сформулированы. Диссертант выполнил тщательное описание методик, которые были использованы при выполнении научного исследования. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована достаточным количеством рисунков и таблиц. Выводы работы четко обоснованы, сформулированы на основании полученных результатов исследования. Практические рекомендации диссертации сформулированы объективно и соответствуют выводам. Содержание автореферата соответствуют тексту

диссертации. В автореферате в полной мере раскрыты актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

Научная новизна и достоверность работы

Автором впервые проведены широкомасштабные исследования в Донецком регионе, дополнены данные о частоте и структуре ДНК-полиморфизмов восьми генов, с указанием основных различий, что дает основание разработать показания для генетического обследования пациенток с перинатальными потерями в анамнезе. В диссертации освещено новое решение проблемы акушерства и гинекологии, на основании комплексного персонализированного подхода, разработан алгоритм оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста с генетической тромбофилией. Соискатель установил неблагоприятные комбинации различных генов тромбофилии для развития тяжелых форм преэклампсии, привычного невынашивания беременности, ЗРП, что является основанием для применения комплекса профилактических мероприятий, направленных на стабилизацию показателей гемостаза и предотвращения акушерских и перинатальных осложнений. Автором доказано, что своевременно проведенное в рамках предложенного алгоритма обследование и реабилитация до и во время беременности, и после родов, где базовым является применение НМГ, позволяет значительно снизить риск развития осложнений при различных типах тромбофилии. Достоверность приведенных в исследовании клинических обследований и данных подтверждается достаточным количеством обследованных женщин Донецкого региона, грамотным методологическим подходом к планированию и выполнению работы, современными методами исследования и математической обработки данных.

Материалы диссертации представлены медицинской общественности, по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ДНР и РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки ДНР.

Значимость для науки и практики

Теоретическая значимость данного исследования заключается в его фундаментальности, так как полученные в работе результаты расширяют представления о методах лечения генетических форм тромбофилии у женщин с перинатальными потерями в анамнезе. Автором сформулирована и научно подтверждена гипотеза о том, что частота и характер осложнений беременности не зависят от типа генетической тромбофилии – критериальной или некритериальной. Разработан и обоснован спектр исследования некритериальных генов тромбофилии для установления этиологии гестационных и перинатальных осложнений. 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 и выбор акушерской тактики и лечебных мероприятий с дифференцированным (персонифицированным) подходом к назначению НМГ с учетом полученных данных проведенного обследования.

Результаты данного исследования имеют значение для клинической практики, так как разработанный комплексный метод лечения пациенток позволяет снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений.

Результаты научных исследований 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. Данное научное исследование имеет

весомое значение для внедрения в практическую работу акушеров-гинекологов на этапе женской консультации, гинекологических и акушерских отделениях.

В данной диссертационной работе выполнено теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи - снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 182 страницах печатного текста (основной текст занимает 126 страниц). Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка условных сокращений, а также библиографического указателя, который содержит 164 наименования (103 отечественных авторов и 61 – зарубежных). Работа иллюстрирована 24 таблицами и 30 рисунками, из которых 3 таблицы занимают 3 полные страницы и 5 рисунков – 5 полных страниц.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, степень разработанности темы, четкие цель и задачи, научную новизну исследования, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробацию результатов, публикации по теме работы, внедрение результатов исследования.

В ходе проведенного сравнительного анализа полученных результатов автором установлено, что комплексное обследование пациенток с генетической тромбофилией и анализ полученных данных позволяют выявить причину возникновения и развитие гестационных осложнений на фоне генетической тромбофилии, и на этой основе разработан и внедрен комплекс лечебных и профилактических мероприятий. Диссертант четко сформулировал основные положения результатов исследования. Выводы и практические рекомендации, которые полностью отражают основные результаты диссертационной работы. Диссертационная работа оформлена в

соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

Проведенная работа имеет фундаментальное клиническое значение для современного акушерства и гинекологии, так как проблема профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с генетической тромбофилией продолжает оставаться актуальной, поскольку в настоящее время накоплено много знаний, которые позволили выделить их в самостоятельную причину многих акушерских осложнений.

Замечания: Принципиальных замечаний нет, но есть следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, есть ли различия в патогенезе задержки роста плода при антифосфолипидном синдроме и при наследственной тромбофилии?
2. Как вы считаете, профилактика преэклампсии и задержки роста плода должна быть одинаковой или разной?
3. Препараты каких фармакологических групп могут потенциально быть применены для профилактики плацента-ассоциированных осложнений?

Заключение

Диссертационная работа Хвесик Анны Андреевны на тему «Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, которая помогает в решении актуальной научной и практической задачи 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. По актуальности, новизне, научной и практической значимости,

достоверности полученных результатов, диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям, в т. ч. пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 №426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Хвесик Анна Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор Зайнулина Марина Сабировна

Заслуженный врач России

Главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева»,
профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор
главный врач СПб ГБУЗ «Родильный
дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева»,
профессор кафедры акушерства,
гинекологии и репродуктологии ФГБОУ
ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России

М.С. Зайнулина

подпись

Дата «27» мая 2025 г.

Подпись руки доктора медицинских наук, профессора М.С. Зайнулиной
заверяю:

Заместитель главного врача по кадрам
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6
им. проф. В.Ф. Снегирева»



Е.М. Андреева

подпись

Адрес: 190000 Санкт-Петербург, ул. Маяковского д.5

Телефон: +7 (812) 273-54-93

Email roddom6@zdrav.spb.ru

Я, Зайнулина Марина Сабировна, даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации, в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

 М.С. Зайнулина