

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Андреевой Маргариты Дарчоевны

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

Тема исследования диссертационной работы Хвесик Анны Андреевны «Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение», является актуальной для современного акушерства и гинекологии. Это обусловлено значительным количеством акушерских осложнений, таких, как синдром потери плода различного срока гестации, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста плода, массивные акушерские кровотечения. В настоящее время накоплены обширные научные достижения, которые позволяют выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин многих акушерских осложнений. Изменения системы гемостаза на фоне наследственной тромбофилии могут усиливаться и способствовать развитию не только сосудисто-тромботических, но и акушерских осложнений.

В развитии разнообразных акушерских осложнений недостаточно данных относительно мультигенных форм тромбофилии в генезе тромбозов и тромбоэмболии в молодом возрасте в отсутствии других факторов риска. Не выяснено, имеется ли их отличие от моногенных форм тромбофилии в

течение гестационного периода, не разработан алгоритм догестационной подготовки и ведения беременности и послеродового периода, отсутствуют данные по оценке эффективности противотромботической профилактики у пациенток с синдромом потери плода, гестозами и острыми сосудистыми нарушениями в анамнезе при некритериальной тромбофилии. Отсутствие единого подхода к скринингу тромбофилий и коррекции гемостаза диктуют необходимость поиска новых путей решения проблемы репродуктивных потерь и осложнений беременности. Это является первостепенной задачей, решение которой позволит снизить перинатальную заболеваемость и смертность.

Цель и задачи диссертационного исследования Хвесик Анны Андреевны - создание персонализированных, патогенетически обоснованных алгоритмов диагностики и лечебно-профилактических мероприятий в прегравидарном периоде и во время беременности, с целью реализации репродуктивной функции, а также снижения материнской и перинатальной заболеваемости у женщин с генетической формой тромбофилии и оценка его эффективности. Задачи конкретны и соответствуют названию работы.

Таким образом, работа Хвесик Анны Андреевны является актуальным исследованием, имеющим большую социальную и медицинскую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация Хвесик Анны Андреевны является завершенным научным исследованием, выполненным на достаточном контингенте обследованных пациенток. Объект, направления и высокоинформативные методы исследования адекватны поставленным задачам. Цели, задачи, этапность исследования сформулированы четко. Автором произведено подробное и полное описание всех методик, использованных при выполнении научного исследования. Весь материал оформлен грамотно и четко, отражает полученные автором результаты исследования. Научные положения и выводы работы обоснованы, сформулированы на основании полученных результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы ясно и логично,

полностью соответствуют выводам диссертации. 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

В диссертации Хвесик Анны Андреевны приведено новое решение актуальной проблемы современного акушерства и гинекологии, на основании комплексного персонализированного подхода, разработан алгоритм оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста с генетической тромбофилией. При проведении комплексного широкомасштабного исследования дополнены данные о частоте и структуре ДНК-полиморфизмов восьми генов, кодирующих компоненты системы гемостаза в группах беременных с различными типами генетической тромбофилии с указанием основных различий, что дает основание разработать показания для генетического обследования пациенток с перинатальными потерями в анамнезе, тяжелыми формами преэклампсии, отягощенным сосудисто-тромботическим анамнезом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, синдромом задержки роста плода. Впервые были установлены прогностически наиболее неблагоприятные комбинации различных генов тромбофилии для развития тяжелых форм гестозов, привычного невынашивания беременности, ЗРП, что является основанием для применения комплекса профилактических мероприятий, направленных на стабилизацию показателей гемостаза и предотвращения акушерских и перинатальных осложнений.

Важно отметить, что автор на основании проведенных исследований разработал и внедрил алгоритм ведения пациенток с тромбофилией на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родов, способствующий снижению частоты гестационных и перинатальных осложнений. Достоверность приведенных в исследовании данных и положений подтверждается достаточным количеством клинического

материала, грамотным методологическим подходом к планированию и выполнению работы, современными методами исследования и математической обработки данных.

Материалы диссертации широко 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

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

В диссертации приведено теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с различными типами генетической тромбофилии. Сформулирована и научно подтверждена гипотеза о том, что частота и характер осложнений беременности не зависят от типа генетической тромбофилии – критерияльной или некритерияльной.

Автором установлено, что у женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности распространенность критерияльной тромбофилии составляет 43 %, а некритерияльной – 57 %. На основании этого разработан спектр исследования некритерияльных генов тромбофилии для установления этиологии гестационных и перинатальных осложнений. Результаты исследования гемостаза свидетельствовали об активации прокоагулянтного звена гемостаза уже с I триместра, что явилось обоснованием применения в комплексном лечении препаратов НМГ с раннего срока гестации.

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 освещает актуальность выбранной темы, четко и лаконично сформулированы цели и поставленные задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов. Содержит все необходимые элементы, определенные требованиями к оформлению диссертаций.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена различным изменениям гемостаза. При физиологической гестации гемостаз претерпевает значительные изменения по мере прогрессирования беременности. Развивается физиологическая гиперкоагуляция, повышается уровень и активность факторов свертывания крови при одновременном снижении показателей и функций антикоагулянтной и фибринолитической системы. Эта гиперкоагуляция на фоне генетической тромбофилии может усиливаться и способствовать развитию патологической гиперкоагуляции, что способствует развитию различных акушерских осложнений. Автор выявил, что данный факт обуславливает необходимость дифференцированного подхода к тромбопрофилактике в зависимости от конкретной клинической ситуации. При написании обзора литературы Хвесик Анна Андреевна продемонстрировала глубинное понимание изучаемой проблемы, проанализировала большое количество источников литературы и обосновала необходимость проведения данного исследования.

Глава 2 «Методология, материалы и методы исследования» изложена с подробным описанием дизайна исследования, критериев включения и исключения пациентов, характеристикой использованной аппаратуры и методик исследования.

Методологической базой диссертационной работы стало проведение ретроспективного и проспективного исследований. Клинические, функциональные, лабораторные и статистические методы исследования соответствовали поставленной цели и задачам исследования. Исследование состояло из четырех последовательных этапов. Было обследовано 394 женщины Донецкого региона с отягощенным акушерским анамнезом.

Методы исследования включали в себя детально собранный соматический, акушерско-гинекологический и генетический анамнез; лабораторное исследование; инструментальные методы.

В 3 главе описана клиническая характеристика обследованных пациенток с генетической тромбофилией. На I этапе было проведено обследование 313 небеременных женщин с выявленной генетической тромбофилией, с отягощенным акушерским анамнезом. На II этапе проспективного исследования было обследовано 277 беременных женщин с отягощенным течением предыдущих беременностей и наличием генетически подтвержденной тромбофилии.

В 4 главе автором изложена частота и структура генетической тромбофилии в патогенезе осложнений беременности. Были обследованы женщины с генетической тромбофилией: 590 пациенток с гестационными и перинатальными осложнениями в анамнезе и 78 женщин экзаменационной группы, а также 52 беременные контрольной группы без осложненного акушерского анамнеза и без генетической тромбофилии. Представлено, что в результате обследования 313 пациенток было выявлено 1242 мутации указанных генов. У каждой женщины регистрировалось от 2 до 8 мутаций в генах и до 4 мутаций в генах, кодирующих фолатный цикл. Полученные результаты обследования послужили основой для разработки и внедрения алгоритма ведения пациенток с генетической тромбофилией.

В 5 главе автор описывает четкий алгоритм для ведения пациенток с генетической тромбофилией. Комплексное обследование пациенток с генетической тромбофилией и анализ полученных данных позволили выявить причину возникновения и развития гестационных осложнений на фоне генетической тромбофилии, и на этой основе разработать и внедрить комплекс лечебных и профилактических мероприятий.

В разделе «Заключение» соискатель приводит основные положения результатов исследования. В этом разделе обоснованы выводы и практические рекомендации, которые полностью отражают основные научные результаты диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования обоснованы, аргументированы, базируются на полученных результатах. Диссертационное исследование оформлено в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

Анализируя весь объем диссертационной работы, следует подчеркнуть ее клиническую значимость, направленную на решение принципиальной проблемы акушерства.

Замечания: Принципиальных замечаний нет.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что 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, содержащей решение 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

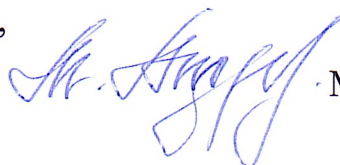
комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, который позволил снизить частоту гестационных и перинатальных осложнений у женщин с генетической тромбофилией.

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:

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

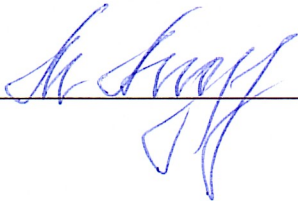
Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



М.Д. Андреева

«20» мая 2025г.

Я, Андреева Маргарита Дарчоевна, 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.Д. Андреева

Подпись доктора медицинских наук, профессора Андреевой М.Д. «заверяю»:
Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ
ВО ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России
доктор философских наук, профессор



Ковелина Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Юридический адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. М. Седина, 4. Официальный сайт учреждения: <https://www.ksma.ru>
Телефон: 8 (861) 268-36-84, e-mail: corpus@ksma.ru