

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
ул. Ворошилова, 22 А, Кемерово, Кемеровская область –
Кузбасс, Российская Федерация, 650056
тел./факс (8-3842) – 734856
e-mail: kemsma@kemsma.ru
ИНН 4206007720, КПП 420501001
ОКПО 01963077, ОГРН 1024200713514

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования

«Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.м.н. доцент С.П. Кан

“ 20 ” мая 2025 г. № 696

на № _____ от _____ г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию 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).

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Хвесик А.А. посвящена научному обоснованию, разработке и внедрению диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с генетическими формами тромбофилии.

Целью данной работы является снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности у женщин с генетической тромбофилией за счёт разработки и внедрения комплекса мероприятий на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родоразрешения.

В настоящее время зарубежные и отечественные рекомендации регламентируют выполнение двух скрининговых тестов для диагностики

генетической тромбофилии – F2, F5. Однако, в развитии разнообразных акушерских осложнений недостаточно данных относительно мультигенных форм тромбофилии в генезе тромбозов и тромбоэмболии у пациентов молодого возраста при 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, преэклампсией 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 для снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена в соответствии с современными требованиями доказательной медицины. Автором использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Это позволило получить статистически значимые результаты, аргументированные выводы и практические рекомендации. Цель работы всесторонне обоснована, лаконично определена и актуальна. Задачи исследования четко сформулированы и раскрывают алгоритм достижения поставленных целей. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы и логично обосновываются результатами собственных исследований автора. Выводы соответствуют поставленным задачам и формируются на основе представленных данных. Обоснованность выводов и рекомендаций подтверждена большим объемом выполненной работы.

Проведен ретроспективный анализ данных генетического исследования 8 генов системы гемостаза, 4 гена фолатного цикла и гомоцистеина у 313 женщин Донецкого региона, с репродуктивными потерями в анамнезе и генетической тромбофилией. Выявлена частота встречаемости мультигенных форм тромбофилии в 79,4 %. Проведено проспективное исследование 277 пациенток с установленной до наступления настоящей беременности генетической тромбофилией и отягощенным течением предыдущих беременностей. Практические рекомендации на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и после родоразрешения определяют конкретные пути для снижения частоты гестационных и перинатальных осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности у женщин с генетической формой тромбофилии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа 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 все необходимые элементы, определенные требованиями к оформлению диссертаций, и включает обоснование актуальности исследования, степень разработанности темы исследования, определение целей и поставленных задач, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования,

положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов.

Глава 1 «Обзор литературы». Автором представлены данные об дефектах гемостаза, связанные с синдромом потери плода, включающие приобретенные тромбофилические состояния (антифосфолипидный синдром, эссенциальная тромбоцитемия), а также генетически обусловленные тромбофилии. Тромбофилия в патогенезе различных акушерских осложнений играет значительную роль, при этом наиболее важным представляется мультифакториальный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии, поскольку тромбофилия, как конечный результат, может быть следствием дефектов различных компонентов системы гемостаза; различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же компонента; варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации; сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска. Обзор написан развернуто, свидетельствует о компетентности автора.

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

Методологической основой диссертационной работы стало проведение эпидемиологического, ретроспективного и проспективного исследований, а также оценка эффективности разработанного научно обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных с генетической тромбофилией. Клинические, функциональные, лабораторные (общеклинические, биохимические, молекулярно-генетические, гемостазиологические) и статистические методы исследования соответствовали поставленной цели и задачам исследования.

I этап – ретроспективный анализ. Обследование 394 женщин Донецкого региона, у которых был отягощен акушерский анамнез и установлена частота мультигенных форм тромбофилии 79,4 %.

II этап – проспективное исследование. Цель: провести анализ структуры мультигенных форм тромбофилии при различных акушерских осложнениях и установить наиболее неблагоприятные в развитии этих осложнений сочетания мутаций генов; изучить влияние двух типов генетической тромбофилии (критериальной и некритериальной) на исход настоящей беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и состояние их новорожденных.

Было обследовано 277 пациенток с установленной до наступления настоящей беременности генетической тромбофилией и отягощенным течением предыдущих беременностей (синдром потери плода, ЗРП, ПЭ, ПОНРП).

III этап. Разработка и внедрение алгоритма ведения пациенток с отягощенным акушерским анамнезом с учетом типа тромбофилии во время настоящей беременности и после родоразрешения.

IV этап. Оценка эффективности разработанного и патогенетически обоснованного комплекса диагностики и лечебно-профилактических мероприятий.

Методы исследования включали в себя детально собранный соматический, акушерско-гинекологический и генетический анамнез; лабораторное исследование; инструментальные методы. Спектр методов исследования, представленных в данном разделе, включает в себя оптимальный набор клинических и инструментальных исследований, а также современный статистический подход для обработки полученных данных.

В 3 главе представлена детальная клиническая характеристика обследованных пациенток с генетической тромбофилией. На I этапе было проведено обследование 313 небеременных женщин с выявленной тромбофилией, с отягощенным акушерским анамнезом и имеющих при этом

репродуктивные планы. На II этапе проспективного исследования было обследовано 277 беременных женщин с отягощенным течением предыдущих беременностей (СПП, ЗРП, ПЭ различной степени тяжести и ПОНРП) и наличием генетически подтвержденной тромбофилии.

В 4 главе описана частота и структура генетической тромбофилии в патогенезе осложнений беременности. Для решения поставленных задач 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.

Продemonстрировано, что в результате обследования 313 пациенток было выявлено 1242 мутации указанных генов, которые встречались в различных комбинациях. У каждой женщины регистрировалось от 2 до 8 мутаций в генах, кодирующих факторы гемостаза, и до 4 мутаций в генах, кодирующих фолатный цикл. Максимальное число комбинаций полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла, зарегистрированных у одной женщины, было 8 из 12 возможных. Полученные в предыдущих двух разделах результаты исследования послужили базисом для разработки и применения алгоритма ведения пациенток с генетической формой тромбофилии.

В 5 главе автор подробно описывает алгоритм ведения пациенток с генетической тромбофилией. Комплексное обследование пациенток с генетической тромбофилией и анализ полученных данных позволили разработать концепцию возникновения и развития гестационных осложнений на фоне генетической тромбофилии, и на этой основе разработать и внедрить комплекс лечебных и профилактических мероприятий. Разработанный алгоритм включал 3 этапа оказания медико-профилактической помощи пациенткам с генетической тромбофилией.

В разделе «Заключение» автор обобщает основные положения результатов диссертационного исследования. Они полностью соответствуют

целям и согласуются с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации диссертационного, исследования обоснованы, аргументированы, выстроены логично, базируются на полученных результатах. Диссертационное исследование оформлено в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

Результаты диссертационной работы прошли широкую апробацию, были представлены на научно-практических конференциях регионального и всероссийского уровня, преимущественно, с международным участием. Автореферат диссертации логично структурирован, его разделы соответствуют материалам исследования. Автореферат и опубликованные работы содержат основные положения диссертации.

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.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом проведенных исследований и корректным формированием изучаемых выборок с применением принципов доказательной медицины. Сформулированные в диссертации положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из цели и задач работы, результатов выполненных исследований.

Впервые дополнены данные о частоте и структуре ДНК-полиморфизмов восьми генов, кодирующих компоненты системы гемостаза в

группах беременных с различными типами генетической критериальной и некритериальной тромбофилии с указанием основных различий, что дает основание разработать научно обоснованное показание 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.

Автором впервые доказаны прогностически наиболее 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.

Значимость полученных результатов для развития медицины

Данные, полученные в ходе выполнения исследования и представленные соискателем, представляют научный и практический интерес в современном акушерстве. В диссертации на современном научно-методологическом уровне представлено теоретическое обоснование и решение актуальной задачи: 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.

В диссертации приведено теоретическое обобщение и практическое решение актуальной научной задачи - снижение 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 – 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 беременных с генетическими формами тромбофилии.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов,
приведенных в диссертации**

Результаты данного диссертационного исследования внедрены в практику Государственного бюджетного учреждения Донецкой Народной Республики «Донецкий республиканский перинатальный центр им. проф. В.К. Чайки», Государственного бюджетного учреждения Донецкой Народной Республики (Республиканская клиническая больница имени М.И. Калинина).

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационной работы Хвесик А.А. рекомендовано внедрить в работу акушерско-гинекологических учреждений: поликлиник, стационаров.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В процессе рецензирования возникли вопросы по дизайну исследования, которые носят, в целом, уточняющий характер и не умаляют достоинства диссертационной работы.

1. Уточните, пожалуйста, каким образом проводился расчет размера выборки, необходимой для проведения данного исследования?

2. Уточните, пожалуйста, дизайн 5 этапа исследования и методику распределения пациенток по группам.

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», представленная 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 - 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 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.

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.

Отзыв подготовлен заведующей кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г. А Ушаковой, доктором медицинских наук, профессором Артымук Натальей Владимировной.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г. А Ушаковой, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор

Артымук Наталья Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Артымук Н.В. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ доктор медицинских наук, доцент



Кувшинов Дмитрий Юрьевич

« 20 » мая 2025 г.

Сведения о ведущей организации

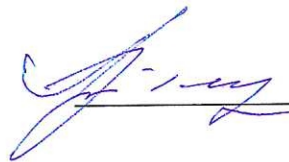
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России).

Адрес: 650056, Кемеровская область – Кузбасс, город Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.

Телефон: +7 (3842) 73-48-56 (приемная ректора)

e-mail kemsma@kemsma.ru

Я, Артымук Наталья Владимировна, 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.



Н.В. Артымук