

**Заключение**

диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Краевой Елизаветы Евгеньевны на тему: «Дифференцированный подход к ведению пациенток с тромбофилией в программах вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* новая научная идея, расширяющая представления о роли приобретенной тромбофилии как фактора имплантационных потерь в программах ВРТ;

*предложено* оригинальное суждение о том, что приобретенная тромбофилия является самостоятельной причиной снижения шансов наступления беременности в программах ВРТ, а также оригинальная гипотеза о роли тканевого фактора, ассоциированного с внеклеточными везикулами, в плазме крови как патогенетическом факторе развития состояния гиперкоагуляции;

*доказана* перспективность использования оценки уровня антифосфолипидных антител (к кардиолипину, b2-гликопротеину1, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, аннексину V) и персонификации программ ВРТ у пациенток с тромбофилией с помощью разработанного алгоритма;

*введены* новые понятия, такие как тканевой фактор, ассоциированный с внеклеточными везикулами (ТФ-ВВ), в плазме крови; адьювантная терапия препаратами низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в программах ВРТ; персистенция повышенного уровня антифосфолипидных антител (АФА), приводящая к снижению шансов наступления беременности в программах ВРТ, что легло в основу разработанного алгоритма дифференцированного подхода к проведению программ ВРТ у супружеских пар.

## **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* положения, вносящие вклад в расширение представлений о генезе имплантационных нарушений в программах ВРТ, о влиянии повышенного уровня АФА на ранний эмбриогенез, о патогенетической роли ТФ-ВВ в плазме крови в развитии состояния гиперкоагуляции, о возможности повышения частоты наступления беременности и живорождения в программах ВРТ с помощью назначения препаратов НМГ в качестве адъювантной терапии;

*применительно к проблематике диссертации результативно использован* глобальный метод оценки системы гемостаза тромбодинамика, иммуноферментный анализ уровня АФА, исследование прокоагулянтной активности ТФ-ВВ в плазме крови для оптимизации проведения программ ВРТ;

*изложены* доказательства о негативном влиянии персистенции повышенного уровня АФА на эффективность программ ВРТ и возможность терапевтической коррекции возникающих при этом нарушений;

*раскрыты* и выявлены новые проблемы, связанные с поиском прогностических маркеров имплантационных неудач и снижения эффективности программ ВРТ, установлена причинно-следственная связь уровня АФА с ТФ-ВВ в плазме крови и эффективностью программ ВРТ;

*проведена модернизация* алгоритмов ведения пациенток с тромбофилией в программах ВРТ на основании выявления повышенного уровня АФА и оптимизации проведения протокола ВРТ у пациенток с привычными имплантационными потерями и тромбофилией.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработан и внедрен* в практическую работу отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России неинвазивный способ прогнозирования снижения эффективности программ ВРТ на основании выявления персистенции повышенного уровня АФА, предложено назначение препаратов НМГ с целью повышения эффективности программ ВРТ;

*определены* перспективы практического использования выявленного спектра АФА, персистенция которых приводит к ранним эмбриональным потерям, для дифференцированного подхода к проведению программ ВРТ;

*создана* система практических рекомендаций и алгоритм ведения пациенток с привычными имплантационными потерями в анамнезе и приобретенной тромбофилией, разработанные с целью повышения эффективности программ ВРТ;

*представлены* методические рекомендации и алгоритм персонифицированного проведения программ ВРТ у супружеских пар.

### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик. Исследование уровня антифосфолипидных антител осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирм «ORGENTEC Diagnostika GmbH» и «IBL International GmbH» (Германия). Определение волчаночного антикоагулянта проводили двумя независимыми тестами, включающими скрининговые и подтверждающие пробы. Тест тромбодинамика проводили с помощью диагностической лабораторной системы «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (ООО Гемакор, Россия). Прокоагулянтную активность тканевого фактора, ассоциированного с внеклеточными микровезикулами, в размороженных образцах очищенной от тромбоцитов плазмы измеряли с помощью коммерческого набора ZYMUPHEN MP-TF kit (HYPHEN BioMed, Франция) в соответствии с инструкцией производителя.

Объем выборки пациенток в исследовании был достаточен для решения поставленных задач;

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными о факторах, влияющих на эффективность программ ВРТ (Wyns C. et al., 2020, Fox C. et al., 2017), о значении антифосфолипидных антител в развитии акушерских осложнений (Hong Y. et al., 2018, Bashiri A. et al., 2018), о роли ТФ-ВВ в плазме крови в системе гемостаза (Simon C. et al., 2018,

Zara M. et al., 2018), о влиянии антикоагулянтной терапии на эффективность программ ВРТ (Siristatidis C. et al., 2018, Lodigiani et al., 2017);

*идея базируется* на анализе практических данных, обобщении накопленного опыта ведения пациенток в программах ВРТ с учетом имеющейся тромбофилии различного генеза, привычных имплантационных потерь в анамнезе, а также анализе результатов практической деятельности отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова (руководитель-д.м.н., профессор Калинина Е.А.), лаборатории клинической иммунологии (заведующая- д.м.н. Кречетова Л.В.), лаборатории клеточных технологий (руководитель- д.б.н. Силачев Д.Н.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

*использованы* сравнения полученных данных о роли антифосфолипидных антител, ТФ-ВВ в плазме крови, эффективности назначения антикоагулянтной терапии для повышения эффективности программ ВРТ с общемировыми данными по изучаемой тематике;

*установлено* совпадение полученных результатов с данными предшествующих исследований по изучаемой проблеме (Di Rosa et al., 2019, Balandina A. et al., 2019, Di Nisio et al., 2018, Siristatidis C. et al., 2018, Khizroeva et al., 2018, Tan X. et al., 2016, Chen X. et al., 2017, Paulmyer-Lacroix et al., 2014);

*использованы* современные методики сбора и обработки первичной документации, хранения, анализа и обработки биологического материала, представлена репрезентативная выборка (97 супружеских пар в программе ВРТ), позволяющие сформировать сравниваемые группы и выявить статистически значимые различия изучаемых параметров. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «Statistica V10» (США).

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: выбор темы работы, анализ имеющейся литературы по изучаемой теме, формулирование задач и целей исследования; обработка и интерпретация

полученных данных. Автор участвовала во всех этапах проведения программ ВРТ. Автором, Краевой Е.Е., самостоятельно сформулированы выводы, практические рекомендации, научные положения, написан текст диссертации и автореферата; подготовлены публикации по теме диссертационного исследования.

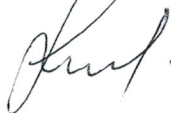
**Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:**

доктор медицинских наук, профессор



Назаренко Т.А.

доктор медицинских наук, доцент



Мишиева Н.Г.

доктор медицинских наук, профессор



Гус А.И.

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020г.