

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, члена- корреспондента РАН  
Краснопольской Ксении Владиславовны на диссертационную  
работу 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.**

### **Актуальность исследования**

Бесплодие представляет собой важную социальную и медицинскую общемировую проблему. Темпы внедрения высокотехнологической помощи в репродуктивной медицине неуклонно растут, в том числе и в России. Но также как и в мировой практике, существенного роста повышения частоты наступления беременности и живорождения добиться не удастся; эффективность одной программы ЭКО в среднем не превышает 40%, а частота родов живым плодом составляет не более 33,3 %.

Повторные неудачи имплантации при проведении программ ВРТ отмечаются приблизительно у 30% супружеских пар. Среди причин имплантационных потерь можно выделить 2 группы: первая - аномалии эмбриона, не диагностируемые при стандартных морфологических методиках оценки качества, вторая – нарушение имплантационного потенциала эндометрия и, как следствие, неадекватное взаимодействие эндометрия с эмбрионом. Одним из факторов, способных негативно влиять на состояние децидуального эндометрия, является тромбофилия. Большинство исследователей сходятся во мнении, что принципиальное значение при проведении программ ВРТ может иметь приобретенная тромбофилия-

антифосфолипидный синдром (АФС). Однозначно доказанным является негативное влияние АФС на течение беременности, которое проявляется такими акушерскими осложнениями, как привычное невынашивание беременности, преэклампсия и преждевременные роды. Предполагают, что в основе неудач имплантации в программах ВРТ при АФС лежат сходные патогенетические механизмы. Несомненный интерес представляет исследование активности тканевого фактора, ассоциированного с внеклеточными везикулами (ТФ-ВВ), в плазме крови как патогенетического аспекта тромбофилии. Также крайне актуальным является изучение эффективности препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ), назначенных с целью повышения частоты наступления беременности (ЧНБ) в программах ВРТ.

Учитывая вышесказанное, тема диссертационного исследования Краевой Елизаветы Евгеньевны является актуальной и представляет научный и практический интерес, так как выявление причин имплантационных неудач в программах ВРТ и возможность их коррекции открывает перспективы к повышению эффективности программ ВРТ, снижению временных и финансово-экономических затрат при их проведении.

### **Научная новизна**

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что персистенция повышенного уровня антифосфолипидных антител (АФА) снижает шансы наступления беременности в программах ВРТ; преимущественно эти антитела представлены некритериальными типами (к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, аннексину V). Установлено, что с персистенцией АФА в повышенных титрах коррелирует повышенный уровень ТФ-ВВ, что может быть причиной развития гиперкоагуляции.

При изучении гемостазиологических показателей в ходе проведения программы ВРТ методом тромбодинамики выявлено, что персистенция повышенного уровня АФА ассоциирована с изменением системы гемостаза в виде развития гиперкоагуляционного, а затем относительного гипокоагуляционного состояния.

Продемонстрирована эффективность назначения препаратов НМГ в программах ВРТ с целью повышения частоты наступления беременности.

### **Практическая значимость**

На основании проведенного исследования пациенткам перед вступлением в программы ВРТ рекомендовано определение уровня АФА, персистенция которых снижает шансы наступления беременности.

Предложен метод тромбодинамики для исследования системы гемостаза, а также для оценки эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии у пациенток в программах ВРТ как обладающий высокой диагностической точностью для выявления гипо- и гиперкоагуляционного состояния крови.

Даны рекомендации по проведению овариальной стимуляции у пациенток с тромбофилией в программах ВРТ.

Предложено назначение препаратов НМГ в профилактических дозах с целью повышения ЧНБ в программах ВРТ пациенткам с тромбофилией, имплантационными потерями в анамнезе.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы по изучаемой теме, описания материалов и методов исследования, представленных результатов



собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация написана доступным литературным языком, изложена на 102 страницах, иллюстрирована 13 рисунками и содержит 16 таблиц. Библиографический указатель включает 20 работ на русском и 96 работ на английском языках.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, положения, выносимые на защиту; содержится информация о внедрении полученных данных в практическую деятельность; отражен личный вклад автора в проведенное исследование.

Первая глава- обзор литературы- посвящена обзору эффективности программ ВРТ в мировой практике и в России, проблеме привычных имплантационных потерь в программах ВРТ и значению тромбофилии в развитии данной патологии.

На основании проанализированных литературных источников автором представлена характеристика различных типов тромбофилии, приведены результаты исследований и позиция авторов о целесообразности обследования и терапии пациенток с тромбофилией в рамках программ ВРТ; дано описание современных методов исследования гемостаза и проведено их сравнение; представлена характеристика внеклеточных везикул и их роль в системе гемостаза; обсуждена роль препаратов НМГ в рамках подготовки и проведения программ ВРТ.

Во второй главе- материалы и методы исследования- представлен дизайн и объем проведенного исследования, методы диагностики, использованные в работе. Всем пациентам проведено стандартное обследование, регламентированное приказом Минздрава РФ, а также выполнены дополнительные лабораторные методы обследования: тест

тромбодинамика, иммуноферментный анализ уровня АФА (критериальных и некритериальных), а также изучен уровень ТФ-ВВ в плазме крови. Дизайн исследования представлен логично и обоснованно; прописаны критерии включения и исключения из исследования. Объем выборки и количество исследований достаточны и позволили решить задачи, сформулированные автором.

Полученные результаты были проанализированы с учетом факта наступления беременности: 1 группу составили 30 пациенток с наступившей беременностью, 2 группу - 67 пациенток с ненаступившей беременностью.

В третьей главе изложены клинические и анамнестические данные пациентов, принявших участие в исследовании, и результаты проведенного лабораторно-инструментального обследования. Что важно в рамках темы диссертации, у  $\frac{1}{4}$  пациенток отмечался варикоз вен нижних конечностей, а 11 пациенток имели отягощенный личный или семейный тромботический анамнез. Установлено, что распространенность наследственной тромбофилии была низкой в обеих группах и не оказывала статистически значимого влияния на исходы программ ВРТ; что касается приобретенной тромбофилии, то получены важные данные о том, что персистенция повышенного уровня АФА, представленных в основном так называемыми некритериальными антителами (к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину и аннексину V), связана с более низкими шансами наступления беременности в программах ВРТ. Также персистенция повышенного уровня АФА связана с повышенной продукцией ТФ-ВВ в плазме крови, что может быть причиной развития состояния гиперкоагуляции. Полученные данные об эффективности препаратов НМГ в качестве адъювантной терапии в программах ВРТ важны и вносят свой вклад в общемировую дискуссию по данной тематике.



Четвертая глава посвящена анализу и сравнению полученных результатов с данными авторов аналогичных исследований, проведенных за последние годы; представлен алгоритм и рекомендации по обследованию и ведению пациенток с тромбофилией в программах ВРТ. Отдельно стоит подчеркнуть целесообразность проведения исследования уровня АФА (в том числе, некритериальных- к фосфатидилэтаноламину, фосфатидилсерину, аннексину V) и потенциальную пользу назначения препаратов НМГ в профилактических дозах пациенткам с неудачами ВРТ в анамнезе, так как именно эта группа представляет собой наибольшие сложности в диагностике и лечении бесплодия в ежедневной практической работе.

Научные положения диссертации обоснованы и достоверны. Выводы соответствуют поставленным в исследовании задачам. Цель диссертационной работы достигнута. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Краевой Елизаветы Евгеньевны на тему: «Дифференцированный подход к ведению пациенток с тромбофилией в программах вспомогательных репродуктивных технологий» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по оптимизации ведения пациенток с тромбофилией в программах ВРТ. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяет считать, что диссертационная работа Краевой Е.Е. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями

в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, ГБУЗ МО  
«Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»,  
руководитель отделения репрод.  
101000, г. Москва,  
ул. Покровка, д.22 А  
Тел. +7(495)123-60-13

Ксения Николаевна Краснопольская

**Подпись д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН  
К.В. Краснопольской «заверяю»:**

Ученый секретарь ГБУЗ МО  
«Московский областной  
научно-исследовательский инс  
акушерства и гинекологии»  
доктор медицинских наук

Никольская



02.08.2016