

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зайнулиной Марины Сабировны на диссертационную работу Ягубовой Фидан Эльчин кызы «Клиническое значение контроля показателей системы гемостаза при дородовом наблюдении за беременными с многоплодной беременностью после ЭКО», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (Медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Ягубовой Фидан Эльчин кызы посвящена одной из наиболее сложных и практически значимых проблем: ведению беременности у пациенток с дихориальной диамниотической двойней, наступившей после экстракорпорального оплодотворения. Актуальность выбранной темы определяется тем, что данная категория беременных объединяет сразу несколько факторов высокого риска: применение программ ВРТ с предшествующей гормональной стимуляцией овуляции, индуцированный характер наступления беременности, многоплодную беременность, нередко отягощенный репродуктивный анамнез и возможное наличие скрытой тромбофилии.

Контролируемая овариальная стимуляция сопровождается изменениями уровня половых гормонов, прежде всего эстрогенов, что может приводить к повышению синтеза прокоагулянтных факторов, снижению активности естественных антикоагулянтов, угнетению фибринолиза и раннему формированию гиперкоагуляционного состояния. При наступлении дихориальной диамниотической беременности эти изменения реализуются уже в условиях более выраженной трофобластической инвазии и интенсивной перестройки маточно-плацентарного

кровотока. В результате физиологическая гестационная гиперкоагуляция может приобретать патологическую направленность и становится одним из механизмов осложненного течения беременности.

Особую актуальность диссертационному исследованию придает то, что автор рассматривает систему гемостаза не изолированно, а в связи с плацентацией, эндотелиальной дисфункцией и клиническими исходами беременности. Именно нарушение баланса между коагуляционным, антикоагулянтным, тромбоцитарным и фибринолитическим звеньями может предшествовать развитию преэклампсии, задержки роста плода, нарушения маточно-плацентарного кровотока, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и преждевременных родов. Для практического акушера это имеет принципиальное значение, поскольку лабораторные признаки срыва гемостазиологической адаптации могут появляться раньше клинической манифестации осложнений.

В настоящее время вопросы ведения пациенток с беременностью двойней после ЭКО остаются недостаточно изученными именно в части гемостазиологического мониторинга. В клинической практике сохраняются нерешенные вопросы: каким пациенткам необходимо расширенное обследование на тромбофилию, в какие сроки следует контролировать показатели системы гемостаза, когда профилактическая доза низкомолекулярного гепарина является достаточной, в каких случаях требуется оценка анти-Ха активности и на основании каких критериев возможно безопасное прекращение антикоагулянтной терапии. Эти вопросы особенно значимы у пациенток с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом, циркуляцией антифосфолипидных антител, генетической тромбофилией или выраженной активацией гемостаза на фоне гормональной стимуляции.

Существенным достоинством выбранного научного направления является включение в анализ оси фактор фон Виллебранда/ADAMTS-13. Данная система отражает не только состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, но и степень эндотелиальной активации, что особенно важно при оценке риска плацентопосредованных осложнений. Изучение vWF:Ag, ADAMTS-13 и их соотношения у беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО позволяет приблизиться к более точной патогенетической оценке риска преэклампсии и

нарушений маточно-плацентарной перфузии, а не ограничиваться формальной констатацией принадлежности пациентки к группе высокого риска.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Ягубовой Ф.Э., представляются достаточно обоснованными и логически вытекают из цели, задач, дизайна и результатов проведенного исследования. Автор последовательно рассматривает беременность дихориальной диамниотической двойней после ЭКО как особую клиническую ситуацию, при которой физиологические изменения системы гемостаза сочетаются с предшествующим воздействием гормональной стимуляции, индуцированным характером наступления беременности и возможным наличием скрытой тромбофилии.

Обоснованность основных научных положений обеспечивается корректно сформированной структурой исследования. В работу включено 190 пациенток, среди которых 110 беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, 52 пациентки с одноплодной беременностью после ЭКО и 28 беременных со спонтанно наступившей дихориальной диамниотической двойней. Наличие таких групп сравнения позволяет оценить не только влияние многоплодной беременности на систему гемостаза, но и вклад индуцированного характера наступления беременности, что имеет принципиальное значение для интерпретации полученных результатов.

Достоверность и обоснованность выводов усиливаются тем, что автором проведена динамическая оценка показателей системы гемостаза в I, II и III триместрах беременности. Исследование не ограничивается стандартными общеоценочными тестами, а включает анализ антикоагулянтного звена, агрегационной активности тромбоцитов, D-димера, анти-Ха активности, антифосфолипидных антител, генетических форм тромбофилии, а также показателей оси фактор фон Виллебранда/ADAMTS-13. Такой комплексный подход позволяет не только фиксировать наличие гиперкоагуляционных изменений, но и оценивать их патогенетическое значение в развитии плацента-опосредованных осложнений.

Особого внимания заслуживает то, что сформулированные автором положения

основаны на сопоставлении лабораторных данных с клиническим течением и исходами беременности. Показанная связь между изменениями системы гемостаза, повышением $vWF:Ag$, увеличением отношения $vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag$ и развитием преэклампсии, нарушений маточно-плацентарного кровотока и задержки роста плода делает выводы работы не только лабораторно обоснованными, но и клинически значимыми.

Практические рекомендации диссертации также являются обоснованными, поскольку они непосредственно вытекают из полученных результатов. Автором показано, что у части пациенток с беременностью двойней после ЭКО после отмены НМГ в 12 недель гестации сохраняются признаки повышенной активности системы гемостаза, а профилактические дозы антикоагулянта не всегда обеспечивают достаточный эффект. В связи с этим рекомендация контролировать показатели гемостаза, включая анти-Ха активность, при решении вопроса о продолжительности антикоагулянтной терапии и коррекции дозы НМГ является клинически оправданной.

Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам, последовательно отражают основные результаты исследования. Они характеризуют особенности гемостазиологической адаптации при многоплодной беременности после ЭКО, значение оси $vWF/ADAMTS-13$, частоту выявления генетической и приобретенной тромбофилии, а также клиническую роль контролируемой антикоагулянтной терапии в снижении риска плацента-опосредованных осложнений.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Ягубовой Ф.Э. являются методически обоснованными, клинически аргументированными и могут быть использованы для совершенствования дородового наблюдения беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы Ягубовой Ф.Э. определяется корректным дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала, четким формированием исследуемых групп и использованием современных методов клинико-лабораторной оценки системы гемостаза. В исследование включены пациентки с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, пациентки с одноплодной беременностью после ЭКО и

беременные со спонтанно наступившей дихориальной диамниотической двойней, что позволило провести обоснованное сопоставление влияния многоплодной беременности и индуцированного характера наступления беременности на функциональное состояние системы гемостаза.

Важным фактором, повышающим достоверность полученных данных, является динамический характер наблюдения. Оценка показателей системы гемостаза проводилась в разные сроки гестации, что позволило проследить не только наличие отдельных лабораторных отклонений, но и направление их изменений по мере прогрессирования беременности. Такой подход особенно значим для акушерской гемостазиологии, поскольку риск осложненного течения беременности определяется не изолированным результатом одного анализа, а характером адаптации системы гемостаза в динамике.

Достоверность выводов усиливается тем, что лабораторные данные сопоставлены с клиническим течением беременности и ее исходами. Автором анализировались не только изменения показателей гемостаза, но и их связь с развитием преэклампсии, нарушений маточно-плацентарного кровотока, задержки роста плода и преждевременных родов. Это позволяет рассматривать полученные результаты не как описание лабораторных сдвигов, а как клинически интерпретируемые данные, имеющие значение для прогноза и выбора тактики ведения беременных.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием адекватных методов анализа, соответствующих характеру изучаемых данных. Представленные результаты имеют внутреннюю согласованность, соответствуют поставленным задачам и не противоречат современным представлениям о роли системы гемостаза, эндотелиальной дисфункции и тромбофилии в развитии осложненного течения беременности. Это подтверждает обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы.

Существенным новым результатом является изучение оси $vWF/ADAMTS-13$ у беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО. Автором показано, что повышение $vWF:Ag$ и отношения $vWF:Ag/ADAMTS-13:Ag$ отражает выраженность эндотелиальной дисфункции и ассоциировано с риском осложненного течения беременности, в том числе с развитием преэклампсии. Это имеет важное

научное значение, поскольку позволяет рассматривать систему фактор фон Виллебранда/ADAMTS-13 как один из патогенетически обоснованных маркеров нарушения гемостазиологической и эндотелиальной адаптации при беременности после ВРТ.

Отдельного внимания заслуживает оценка различных режимов антикоагулянтной терапии. Автором показано, что профилактическое назначение НМГ не всегда обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект, а прекращение терапии после 12 недель беременности у части пациенток сопровождается сохранением признаков активации системы гемостаза. Обоснование необходимости контроля анти-Ха активности и других маркеров тромбофилии при выборе дозы и продолжительности терапии представляет собой важный практико-ориентированный результат исследования.

Таким образом, диссертационная работа Ягубовой Ф.Э. характеризуется достаточной степенью достоверности, методологической обоснованностью и научной новизной. Полученные результаты расширяют современные представления о гемостазиологических механизмах осложненного течения дихориальной диамниотической беременности после ЭКО и создают основу для более точной, персонализированной тактики дородового наблюдения и антикоагулянтной профилактики у пациенток данной группы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Ягубовой Ф.Э. имеют существенное значение для акушерства, перинатологии и клинической гемостазиологии. Научная значимость исследования заключается в уточнении механизмов нарушения гестационной адаптации системы гемостаза у беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО. Автором показано, что данная категория пациенток характеризуется более выраженной активацией коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, снижением антикоагулянтного потенциала, а также признаками эндотелиальной дисфункции, отражёнными в изменениях оси vWF/ADAMTS-13.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования полученных данных для совершенствования дородового наблюдения беременных,

планирующих применение ВРТ. Проведённое исследование обосновывает необходимость динамического контроля показателей системы гемостаза у пациенток с многоплодной беременностью, особенно при наличии отягощённого акушерского или тромботического анамнеза, антифосфолипидных антител, генетической тромбофилии или признаков гиперкоагуляции.

Особую практическую ценность представляет вывод о необходимости персонализированного подхода к антикоагулянтной терапии.

Таким образом, полученные автором результаты могут быть использованы в работе акушеров-гинекологов, специалистов перинатальных центров, врачей, ведущих беременность после ВРТ, а также специалистов по нарушениям системы гемостаза у беременных. Они способствуют более точной оценке риска плацента-опосредованных и тромботических осложнений и позволяют оптимизировать тактику ведения беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Изложенные в диссертации научные положения соответствуют паспорту научной специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология, пункт 2 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовый период у женщины», пункт 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности, родов, гинекологических заболеваний», пункт 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» и пункт 6 «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования Ягубовой Ф.Э. опубликовано 6 работ, в том числе 3 оригинальных научных статей в изданиях, индексируемых в российских и международных наукометрических базах данных и 3 иных публикации по теме диссертационного исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Ягубовой Фидан Эльчин кызы изложена на 140 страницах машинописного текста и выполнена в традиционной структуре: введение,

обзор литературы, глава «Материалы и методы», главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 18 таблицами. Список литературы включает 148 источников, из них 24 отечественных и 124 иностранных.

Во введении обоснована актуальность темы, отражена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Первая глава представляет обзор литературы, посвященный влиянию многоплодной беременности после ЭКО на функциональное состояние системы гемостаза. В ней последовательно рассмотрены особенности ВРТ, гормональной стимуляции, гестационной адаптации системы гемостаза, тромбофилических состояний и роли оси vWF/ADAMTS-13 при беременности.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования: представлена общая структура работы, критерии формирования групп, методы клинического и лабораторного обследования, а также статистическая обработка полученных результатов. В третьей главе приведены данные об адаптационных изменениях системы гемостаза при многоплодной беременности после ЭКО, включая общеоценочные тесты гемостаза, антикоагулянтное звено, агрегационную активность тромбоцитов, D-димер и показатели системы фактор фон Виллебранда/ADAMTS-13.

Четвертая глава посвящена анализу частоты и спектра антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО при отягощенном акушерском или тромботическом анамнезе и осложненном течении беременности. В пятой главе рассмотрены течение и исходы беременности при различных режимах антикоагулянтной терапии, что позволяет связать лабораторные изменения с клиническими результатами и практическими рекомендациями.

В целом диссертация имеет логичную, последовательную и завершенную структуру. Содержание глав соответствует поставленным задачам, выводы вытекают из представленных результатов, а практические рекомендации ориентированы на применение полученных данных при дородовом наблюдении беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата в полной мере соответствует материалам диссертационного исследования и требованиям ГОСТ Р7.0.11-2011. В автореферате последовательно отражены актуальность выбранной темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Представлены основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов и личном вкладе автора. Изложены материалы и методы исследования, обобщены ключевые результаты, обоснована их достоверность, сформулированы выводы и практические рекомендации. Кроме того, в автореферате приведён перечень публикаций автора по теме диссертации и список используемых сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Ягубовой Ф.Э. выполнена на достаточном научно-методическом уровне, имеет логичную структуру и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. К достоинствам работы следует отнести актуальность темы, корректно сформированные группы сравнения, комплексную оценку показателей системы гемостаза, включая ось vWF/ADAMTS-13, а также практическую направленность полученных результатов.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из представленных данных. Практические рекомендации конкретны и могут быть использованы при дородовом наблюдении беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. В качестве несущественных замечаний можно отметить отдельные стилистические повторы и редакционные неточности, которые не влияют на достоверность результатов, обоснованность выводов и практическую значимость работы. Вместе с тем имеется два вопроса.

1. Какова динамика протеина S у беременных с многоплодием, в том числе после ЭКО, и рекомендуете ли Вы ориентироваться на этот показатель в разные сроки беременности?

2. Какие дозы низкомолекулярных гепаринов Вы рекомендуете беременным с многоплодием, в том числе после ЭКО-низкие фиксированные или профилактические, рассчитанные по весу?

Заключение

Диссертационная работа Ягубовой Фидан Эльчин кызы на тему: «Клиническое значение контроля показателей системы гемостаза при дородовом наблюдении за беременными с многоплодной беременностью после ЭКО», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (Медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему.

В диссертации на основании комплексного клинико-лабораторного исследования обоснована необходимость динамического контроля показателей системы гемостаза у беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО. Полученные результаты позволяют уточнить механизмы нарушения гестационной адаптации системы гемостаза, определить значение оси vWF/ADAMTS-13, а также обосновать персонализированный подход к антикоагулянтной терапии и профилактике плацента-опосредованных осложнений.

Таким образом, диссертационная работа Ягубовой Фидан Эльчин кызы на тему: «Клиническое значение контроля показателей системы гемостаза при дородовом наблюдении за беременными с многоплодной беременностью после ЭКО» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по обоснованию клинического значения динамического контроля показателей системы гемостаза у беременных с дихориальной диамниотической двойней после экстракорпорального оплодотворения для оценки риска осложненного течения беременности, индивидуализации антикоагулянтной терапии и профилактики плацента-опосредованных осложнений, имеющей существенное значение для специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года с изменениями, утвержденными приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ягубова Фидан Эльчин кызы заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (Медицинские науки).

Официальный оппонент

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



М.С. Зайнулина

Дата « 03 » июня 2026

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

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



Е.М. Андреева

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева» (СПб ГБУЗ "Родильный дом
№6 им. проф. В.Ф.Снегирева")

Адрес: 191014 Санкт-Петербург, ул.Маяковского д.5

Телефон +7(812)273-54-93 Официальный сайт: www.роддом6.рф

E-mail: roddom6@zdrav.spb.ru