

ОТЗЫВ

официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Когана Игоря Юрьевича 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 актуальной научно-практической проблеме акушерства и гинекологии – стратегии снижения осложнений для матери и плода при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения с учетом состояния системы гемостаза. Действительно, реалиями современного периода является увеличение частоты использования ЭКО и других вспомогательных репродуктивных технологий для реализации репродуктивной функции. С этим явлением ассоциирована высокая частота многоплодной беременности, в частности дихориальной диамниотической двойни. При многоплодной беременности акушер-гинеколог сталкивается не только с повышенным риском преждевременных родов и перинатальных осложнений, преэклампсии, задержки роста плода, нарушений маточно-плацентарного кровотока и тромботических осложнений. Практическая значимость заявленной темы связана также с тем, что гормональная стимуляция в программах ВРТ способна изменять функциональное состояние системы гемостаза. В дальнейшем, на фоне дихориальной диамниотической двойни, эти изменения могут усиливаться и приводить к нарушению физиологической гестационной адаптации. Для врача акушера-гинеколога принципиально важно своевременно отличить физиологические для беременности гемостазиологические сдвиги от патологической активации свертывания крови,

которая может предшествовать развитию осложнений.

В клинической практике до настоящего времени остается недостаточно определенным, каким должен быть объем обследования беременных двойней после ЭКО, в каких случаях необходимо проводить исследование циркуляции антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии, в каких случаях оправдано назначение низкомолекулярных гепаринов, когда требуется контроль анти-Ха активности и при каких условиях возможно прекращение антикоагулянтной терапии. Эти вопросы имеют значимое практическое значение, поскольку от них зависит выбор тактики ведения, профилактики осложнений и сроков родоразрешения.

Таким образом, настоящее исследование направлено на решение важной для практического акушерства задачи - выявление пациенток с высоким риском осложненного течения беременности, обоснование динамического контроля системы гемостаза и индивидуализация профилактической антикоагулянтной терапии с целью улучшения материнских и перинатальных исходов у беременных с двойней после ЭКО.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Ягубовой Ф.Э., являются обоснованными и имеют четкую клиническую направленность. Работа построена вокруг значимой научно-практической цели - определить, позволяет ли динамический контроль системы гемостаза улучшить оценку риска и тактику ведения беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО.

Обоснованность результатов обеспечивается корректным формированием групп наблюдения. Автор сопоставляет пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, пациенток с одноплодной беременностью после ЭКО и беременных со спонтанно наступившей дихориальной диамниотической двойней. Такая структура исследования позволяет оценить не только значение многоплодной беременности, но и влияние индуцированного характера ее наступления на течение гестационного процесса и состояние системы гемостаза.

Важным достоинством работы является связь лабораторных показателей с исходами беременности. Автор не ограничивается описанием изменений коагулограммы, D-димера, антикоагулянтного звена, агрегационной активности тромбоцитов и показателей vWF/ADAMTS-13, а сопоставляет эти данные с развитием преэклампсии, задержки роста плода, нарушений маточно-плацентарного кровотока и преждевременных родов. Именно такая связь делает выводы диссертации клинически значимыми.

Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из представленных результатов. Автор убедительно показывает, что беременность двойней после ЭКО сопровождается более выраженной активацией системы гемостаза, а у части пациенток после отмены НМГ сохраняются признаки гиперкоагуляции. Это обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к продолжительности антикоагулянтной терапии и контролю ее эффективности.

Практические рекомендации корректно сформулированы и ориентированы на практическую работу акушера-гинеколога. Они касаются расширенного гемостазиологического обследования пациенток перед переносом двух эмбрионов, динамического контроля гемостаза в I, II и III триместрах, оценки показаний к назначению НМГ, контроля анти-Ха активности и условий отмены антикоагулянтной терапии после I триместра. Эти рекомендации непосредственно связаны с результатами исследования и могут быть использованы при ведении беременных группы высокого акушерского риска.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе Ягубовой Ф.Э., являются методически обоснованными, клинически аргументированными и имеют практическое значение для совершенствования дородового наблюдения беременных с двойней после ЭКО.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы Ягубовой Ф.Э. обеспечивается достаточным объемом клинического материала, четким формированием групп наблюдения и применением современных методов

лабораторной оценки системы гемостаза. В исследование включено 190 пациенток, что позволило сопоставить течение беременности и гемостазиологические показатели у беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, одноплодной беременностью после ЭКО и спонтанно наступившей дихориальной диамниотической двойней.

Важным условием достоверности результатов является динамический характер наблюдения. Показатели системы гемостаза оценивались в I, II и III триместрах беременности, что позволило проследить не только исходные изменения, но и их нарастание по мере прогрессирования беременности. Автором использован комплексный подход, включающий общеоценочные тесты гемостаза, антикоагулянтное звено, агрегационную активность тромбоцитов, D-димер, анти-Ха активность, антифосфолипидные антитела, генетические формы тромбофилии, а также показатели системы vWF/ADAMTS-13.

Новизна исследования заключается в том, что автор рассматривает беременность дихориальной диамниотической двойней после ЭКО как самостоятельную клиническую модель высокого риска нарушения гестационной адаптации системы гемостаза. В работе показано, что при данном варианте беременности гиперкоагуляционные изменения выражены сильнее, чем при одноплодной беременности после ЭКО и при спонтанной беременности двойней.

Новизна работы также определяется оценкой различных режимов антикоагулянтной терапии у пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО. Автором обосновано, что профилактическое применение НМГ не всегда обеспечивает достаточный эффект, а решение о продолжительности терапии и ее отмене должно приниматься с учетом динамики гемостазиологических показателей, включая анти-Ха активность.

Таким образом, результаты исследования являются достоверными, научно обоснованными и практически значимыми, поскольку позволяют уточнить механизмы осложненного течения беременности после ЭКО и обосновать более точную тактику родового наблюдения пациенток с дихориальной диамниотической двойней.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Ягубовой Ф.Э. имеют существенное

значение для акушерства, перинатологии и репродуктивной медицины, поскольку уточняют особенности гестационной адаптации системы гемостаза у пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО. Полученные данные позволяют рассматривать такую беременность как клиническую ситуацию повышенного риска, требующую не только стандартного акушерского наблюдения, но и динамической оценки показателей системы гемостаза.

Научная значимость исследования заключается в обосновании роли гемостазиологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и изменений оси vWF/ADAMTS-13 в развитии осложненного течения беременности после ЭКО. Автором показана связь лабораторных изменений с риском преэклампсии, задержки роста плода и нарушений маточно-плацентарного кровотока, что расширяет представления о патогенезе плацента-опосредованных осложнений при многоплодной беременности.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования полученных результатов как на прегравидарном этапе в протоколе ЭКО перед планируемом переносом двух эмбрионов, так и при дородовом наблюдении пациенток с многоплодной беременностью, наступившей в результате применения программы ЭКО. Предложенный подход позволяет своевременно выявлять пациенток группы высокого риска, проводить динамический контроль показателей гемостаза в I, II и III триместрах беременности, определять показания к назначению антикоагулянтной терапии, контролировать ее эффективность и принимать обоснованное решение о продолжительности применения НМГ, включая необходимость оценки анти-Ха активности.

Значимость полученных результатов подтверждается их апробацией и внедрением: апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 14 апреля 2026 г., протокол № 11. Результаты исследования используются в работе Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» и ООО «Медицинский женский центр» г. Москвы, а также в учебном процессе профильной кафедры.

Таким образом, результаты исследования имеют как научную, так и непосредственную практическую ценность, поскольку направлены на оптимизацию ведения беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО и профилактику акушерских и тромботических осложнений.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Представленные в диссертационной работе научные положения находятся в полном соответствии с паспортом научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно: пунктом 2 - «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовый период у женщины»; пунктом 4 - «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности, родов, гинекологических заболеваний»; пунктом 5 - «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику»; пунктом 6 - «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационного исследования Ягубовой Ф.Э. опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 оригинальные статьи в изданиях, индексируемых в российских и международных наукометрических базах данных, и 3 иные публикации, отражающие основные положения и результаты выполненной работы.

Структура и содержание диссертации

Структура диссертационной работы Ягубовой Ф.Э. изложена на 140 страницах, включает пять глав, заключение, выводы и практические рекомендации, иллюстрирована 27 рисунками и 18 таблицами; список литературы содержит 148 источников.

Во введении автор формулирует проблему многоплодной беременности после ВРТ, при которой риск осложнений определяется сочетанием индуцированного характера гестации, гормональной стимуляции, дихориальной диамниотической

двойни и возможных скрытых нарушений системы гемостаза. Цель и задачи исследования сформулированы последовательно и отражают практическую направленность работы: оценить показатели гемостаза, изменения vWF/ADAMTS-13, частоту тромбофилии и исходы беременности при разных вариантах антикоагулянтной терапии.

Первая глава имеет значение не только как обзор литературы, а как патогенетическое обоснование исследования. В ней показано, почему беременность после ЭКО не может рассматриваться вне контекста гемостазиологических изменений: гормональная стимуляция, гиперэстрогения, активация коагуляционного звена, снижение антикоагулянтного потенциала, возможное участие тромбофилии и эндотелиальной дисфункции формируют предпосылки для осложненного течения беременности.

В главе, описывающей материалы и методы, представлен дизайн исследования, в котором разделены несколько клинически близких, но не идентичных групп: пациентки с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО, одноплодной беременностью после ЭКО и спонтанно наступившей дихориальной диамниотической двойней. Такое разделение групп позволяет оценить, какие изменения связаны с многоплодной беременностью, какие с применением ЭКО, а какие с их сочетанием.

Третья глава описывает лабораторно-клинические характеристики пациенток с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО. Автор показывает, что даже при неосложненном течении беременности у этой группы уже с ранних сроков выявляются более выраженные признаки активации системы гемостаза: повышение фибриногена, D-димера, усиление агрегационной активности тромбоцитов, снижение показателей антикоагулянтного звена. Важным содержательным элементом главы является анализ показателей оси vWF/ADAMTS-13, позволяющий связать гемостазиологические изменения с эндотелиальной дисфункцией.

В четвертой главе проанализировано клиническое значение выявления циркуляции антифосфолипидных антител и генетических форм тромбофилии у пациенток с отягощенным акушерским или тромботическим анамнезом и осложненным течением беременности. Этот раздел показывает, что у части пациенток неблагоприятное течение беременности после ЭКО связано не только с самой

многоплодной гестацией, но и с ранее не выявленными тромбофилическими факторами.

Пятая глава имеет наиболее выраженную прикладную направленность. В ней сопоставлены течение и исходы беременности у пациенток, получавших НМГ в течение всей беременности, до 12 недель гестации и не получавших антикоагулянтную терапию. Автор показывает, что у части беременных после прекращения терапии в 12 недель сохраняются признаки активации системы гемостаза. Поэтому контроль анти-Ха активности и других маркеров гемостаза является инструментом выбора безопасной акушерской тактики.

Заключение, выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию проведенного исследования. Практические рекомендации касаются необходимого объема обследования пациенток перед переносом двух эмбрионов, динамического контроля гемостаза в течение беременности, определения показаний к НМГ, оценки анти-Ха активности и условий отмены антикоагулянтной терапии. В целом содержание диссертации демонстрирует завершенность исследования и его ориентацию на решение практической клинической задачи: повышение безопасности ведения беременности 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 Р 7.0.11-2011. 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. отличается логичной структурой, последовательным изложением материала и четкой связью между поставленными задачами, полученными результатами, выводами и практическими рекомендациями. Работа имеет выраженную клиническую направленность и посвящена актуальной для современного акушерства проблеме ведения беременных с дихориальной диамниотической двойней после ЭКО.

К достоинствам диссертации следует отнести наличие клинически обоснованных групп сравнения, динамическую оценку показателей системы гемостаза в течение беременности, а также сопоставление лабораторных данных с акушерскими и перинатальными исходами. Существенным преимуществом работы является включение в анализ не только стандартных показателей гемостаза, но и маркеров эндотелиальной дисфункции, показателей оси vWF/ADAMTS-13, антифосфолипидных антител и генетических форм тромбофилии.

Особую ценность представляет практическая направленность исследования: автором обоснована необходимость контроля гемостазиологических показателей при решении вопроса о назначении, продолжении, коррекции дозы и отмене антикоагулянтной терапии у беременных с многоплодной беременностью после ЭКО. Практические рекомендации сформулированы конкретно и могут быть использованы в работе акушеров-гинекологов, специалистов перинатальных центров и врачей, ведущих беременность после ВРТ.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы, положениям, выносимым на защиту, выводам и практическим рекомендациям нет. Отдельные стилистические повторы и редакционные неточности носят частный характер, не влияют на достоверность полученных результатов и не снижают научной и практической значимости исследования.

Вопросы:

1. Сопоставимы ли частоты тромбофилий, ожирения, сердечно-сосудистой патологии в обследованных Вами группах?
2. Какова частота пациенток обследованных групп, имеющих риск преэклампсии, которым проводилась профилактика?

3. Как Вы обоснуете объединение части пациенток из ретроспективного и проспективного наблюдения в группу 3 (с высокой активностью гемостаза с назначением низкомолекулярных гепаринов до 12 недель) и в группу 4 (без назначения таковых)?
4. Какова частота криопротоколов в группе 1 (двойня) и C1a (одноплодная беременность)?
5. Каковы критерии недостаточной антикоагуляции на основании Д-димера?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

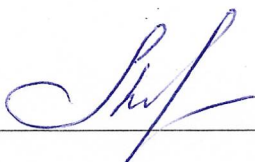
В диссертационной работе Ягубовой Фидан Эльчин кызы на основании комплексного клинико-лабораторного анализа показано, что дихориальная диамниотическая двойня после ЭКО сопровождается выраженными изменениями системы гемостаза, требующими динамического контроля в процессе дородового наблюдения. Полученные данные уточняют патогенетическую роль нарушений гемостазиологической адаптации, эндотелиальной дисфункции и изменений оси vWF/ADAMTS-13 в развитии осложненного течения беременности. Результаты исследования позволили обосновать необходимость персонифицированного подхода к антикоагулянтной терапии, включая оценку ее эффективности и условий продолжения или отмены, а также определить практические ориентиры для профилактики плацента-опосредованных и тромботических осложнений у беременных с многоплодной беременностью после ЭКО.

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», представленная 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

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»

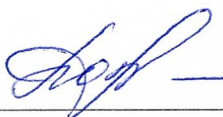
 И.Ю. Коган

Дата « 08 » июня 2026 г.

Подпись член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора Когана И.Ю. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
К.М.Н.



 Е.В. Коптеева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»)

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

Телефон +7 (812) 679-55-51 Официальный сайт: www.ott.ru E-mail: iagmail@ott.ru