

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Зайнулиной Марины Сабировны о диссертационной работе Бабаевой Нигяр Наби Кызы на тему: «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертационного исследования

Сегодня уже хорошо известно, что беременность, являясь физиологическим состоянием, тем не менее сопровождается гиперкоагуляцией и повышенным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Риск ВТЭ во время беременности увеличивается в 6 раз по сравнению с небеременным состоянием. Фактически, формирование триады Вирхова характерно даже для физиологически правильно протекающей беременности, и, следовательно, наблюдается повышенная готовность к тромбозу. Изменения в системе гемостаза (изменения свойств крови по Вирхову) представлены гиперкоагуляцией из-за увеличения факторов свертывания крови и снижения активности системы фибринолиза, особенно в 3-м триместре беременности, природными антикоагулянтами, в первую очередь протеином S, ингибитором пути тканевого фактора, металлопротеиназой ADAMTS-13, формирование устойчивости к активированному белку C (явление, типичное для лейденской мутации фактора V) в отсутствие мутации FV. С одной стороны, эволюционное значение этих изменений заключается в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах ребенка; однако, с другой стороны, состояние гиперкоагуляции может способствовать развитию тромботических осложнений при определенных неблагоприятных условиях.

Учитывая высокую актуальность профилактики такого опасного для жизни осложнения, как ВТЭ во время беременности, очень важным вопросом является стратификация риска. Соответственно, выявление факторов риска, их систематизация и определение рисков ВТЭ во время беременности и

послеродового периода является одной из важнейших задач клинической медицины. За последние 30 лет факторы риска ВТЭ во время беременности активно изучались в крупных рандомизированных исследованиях. Соответственно, количество факторов риска значительно возросло. Более того, появились новые факторы риска, которые связаны с прогрессом медицинских технологий и не рассматривались 30 лет назад или их роль была недостаточно изучена, например, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий и ЭКО.

На сегодняшний день наиболее значимыми факторами риска ВТЭ во время беременности и послеродового периода являются личный тромботический анамнез, семейный анамнез ВТЭ у родственников первой степени и, несомненно, тромбофилия. Риск повторного тромбоза у пациентов с неспровоцированным тромбозом в анамнезе в 7 раз выше, чем после тромбоза, связанного с хирургическим вмешательством, и в 1,5 раза выше, чем после других спровоцированных тромбозов. Другие факторы риска ВТЭ у беременных женщин включают расу (риск выше у африканской расы и ниже у женщин Азии и Океании), курение, ожирение, иммобилизацию, госпитализацию и постельный режим, травмы, обезвоживание, включая гиперемезию и т.д. В настоящее время все больше изучается роль приобретенных факторов риска (включая преходящие факторы), факторов окружающей среды, образа жизни и сопутствующей патологии, типичных акушерских осложнений. Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов тромботических осложнений был достигнут благодаря открытию и изучению тромбофилии. С момента открытия дефицита антитромбина Эгебергом в 1965 году взгляды на патогенез тромбозов и тромбоэмболических осложнений претерпели значительные изменения. Во-первых, это связано с открытием антифосфолипидного синдрома и рядом ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к различным тромботическим осложнениям, таким как мутация в гене фактора V Leiden и мутация протромбина G20210A в конце XX века. За последние 10-15 лет на основе анализа факторов



риска для практикующих врачей появились различные рекомендации по более эффективной профилактике ВТЭ у беременных женщин. Тем не менее, ни одна из этих рекомендаций пока не может учитывать все факторы риска, хотя в последние годы появились удобные балльные системы для оценки риска и четкие рекомендации по режимам антитромботической профилактики в группах риска.

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби Кызы посвящена идентификации и изучению роли дополнительных факторов риска тромбозов у беременных, которые, возможно, в дальнейшем будут дополнением существующих национальных и международных клинических рекомендаций по профилактике ВТЭ осложнений в акушерстве и гинекологии и способствовать совершенствованию программы эффективного дородового консультирования женщин с венозными тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

Проведенное автором исследование позволило разработать принципы дородового консультирования и стратегию рационального ведения беременности у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает исследования.

Автором проведено фундаментальное исследование роли антифосфолипидных антител (в том числе не относящихся к классическим лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома), и генетической тромбофилии в развитии ишемических инсультов и венозных тромбозов у женщин с осложнениями беременности в анамнезе.

Впервые определены корреляционные связи между тромбофилией низкого тромбогенного риска с инсультами и тромбозами во время беременности.

Впервые оценивались различные стратегии профилактики вторичного тромбоза, особенно у беременных пациенток с АФС и разработана оптимальная схема профилактики в ситуациях риска для женщин с чисто акушерским АФС, наследственной тромбофилией высокого и низкого риска развития тромбозов.

Впервые применен индивидуальный подход к ведению беременности и профилактике венозных и артериальных тромбозов, основанный на анамнезе пациентки, факторах риска, сроке беременности, типе/этиологии тромбоза/инсульта, риске рецидива тромботического события, личных целях и предпочтениях женщины, а также способе родоразрешения.

### **Практическое значение диссертационного исследования**

Практическая значимость работы заключается в выработанной стратегии вторичной профилактики тромбозов у беременных.

Первичное акушерское обследование беременных женщин с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе должно включать скрининг и оценку сосудистых факторов риска, а также обсуждение риска развития повторного тромбоза во время беременности. Помимо первоначальной оценки факторов риска ВТЭ, женщины с предшествующими тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе, должны быть обследованы на приобретенные и наследственные формы тромбофилии высокого тромбогенного риска (антифосфолипидный синдром, мутации в гене фактора V F5 G1691A и протромбина F2 G20210A, дефицит антитромбина, протеина C, протеина S). После исключения тромбофилии высокого риска есть целый ряд полиморфизмов, который может быть новым кандидатом в качестве фактора риска тромбозов у беременных. В связи с тем, что гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-I 4G/4G и протромбина F2 Thr165Met достоверно чаще встречались у женщин с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе по сравнению с контрольной группой автор рекомендует всем беременным с тромбозами в анамнезе обследование на наличие/отсутствие генотипов ингибитора плазминогена 1-го типа PAI-I и протромбина Thr165Met. Назначение антикоагулянтной терапии с ранних сроков беременности у пациенток с тромбозами и гомозиготными полиморфизмами PAI-I 4G/4G и F2 Thr165Met позволило предотвратить не только венозные тромбозы, но и акушерские осложнения в отсутствие геморрагических осложнений.



## **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов и рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена:

Во-первых, методологией и дизайном исследования. Исследование основано на анализе клинических наблюдений 50 пациенток с артериальными и венозными тромбозами и отягощенным акушерским анамнезом, находившихся на обследовании и лечении в Медицинском Женском Центре в период с 2018 по 2022 гг. Причиной обращения в клинику было планирование следующей беременности. Среди обследованных 50 женщин с отягощенным акушерским анамнезом и венозными и артериальными тромбозами в анамнезе, соответствующих критериям включения (группа 1), были выделены 24 женщины, у которых тромбоз произошел во время беременности (группа 2). Контрольную группу составили 40 здоровых беременных женщин.

Во-вторых, избранные автором методы лабораторного обследования современны, выполнены в специализированном учреждении на сертифицированном оборудовании,

В-третьих, материалы исследования были подвергнуты статистическому анализу с использованием современной программы Statistica 13.3 Russian/English для Windows (StatSoft Inc., США). Результаты, полученные соискателем вследствие критической оценки личного и семейного тромботического и акушерского анамнеза, клинико-инструментального исследования и скрининга на антифосфолипидные антитела и генетическую тромбофилию, свидетельствуют о решении поставленных задач.

## **Апробация и внедрение результатов в практику**

Результаты исследований используются в работе в Медицинском Женском Центре, родильном доме №32 (ГКБ им. С.П. Боткина Филиал №2), в Родильном доме 4 (филиал № 1 ГКБ им. В.В. Виноградова), перинатальном центре ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова (клинические базы кафедры акушерства и гинекологии

Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета), а также в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 6 из которых в научных изданиях, индексируемых SCOPUS и Web of Sciences.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби Кызы изложена на 150 страницах компьютерного текста и состоит из введения и 4 глав (первая глава – обзор литературы, вторая глава – материалы и методы исследования, третья глава – результаты собственного исследования и четвертая глава – обсуждение результатов), а также выводов, практических рекомендаций, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 11 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 126 библиографических источников отечественных и иностранных публикаций.

В разделе «Введение» соискатель аргументированно и убедительно демонстрирует актуальность и медицинскую значимость данного исследования. Поставленные задачи четко обозначены, взаимосвязаны друг с другом и соответствуют цели исследования. Положения, выносимые на защиту, являются достоверными, имеют научную новизну и демонстрируют ценность проведенного исследования.

Литературный обзор выделен в отдельную главу и написан доступным языком. Автор наглядно демонстрирует знакомство с тем, что уже известно по изучаемой теме. Охвачены основные отечественные и международные источники, которые отражают основные вопросы по теме исследования. Проведен глубокий анализ публикаций, позволяющий глубоко погрузиться в тему работы.



Глава «Материалы и методы» дает подробное представление о дизайне исследования, отражает его этапы и применяемые методики. На первом этапе работы были изучены клиничко-анамнестические данные с критической оценкой тромботического анамнеза с определением анатомической локализации предшествующих тромбозов; оценены объем, продолжительность и эффективность предшествующей терапии; проведен анализ сопутствующих заболеваний. Была проведена оценка риска ВТЭО согласно современным Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. На втором этапе все отобранные для исследования пациенты были обследованы на наличие наследственных и приобретенных форм тромбофилии с определением следующих параметров: антитела к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину I и аннексину V с использованием коммерческих наборов для иммуноферментных методов, антитела к фосфатидилсерин-протромбину, антитромбин, протеин C, протеин S, генетические мутации в гене фактора FV Leiden, в гене протромбина F2 G20210A и гомоцистеин. Для проверки статистической значимости факторов использовали однофакторный дисперсионный анализ путем расчета точного критерия Фишера, значение которого менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, значение критерия Фишера  $p > 0,05$  – об отсутствии различий. Сравнение относительных показателей производили с помощью показателей отношения шансов и относительного риска.

Третья глава «Результаты исследования» представляет собой результаты проведенного научного исследования, которые приведены в последовательности, подробно и полно. Автором представлена подробная характеристика каждого пациента, участвующего в исследовании и проведен детализированный анализ каждого случая тромбоза с выявлением неучтенных факторов риска. 70,2% женщин с тромбозами во время беременности не получали антикоагулянтную терапию, так как не были антенатально расценены как кандидаты на проведение тромбопрофилактики, несмотря на использование при их ведении существующих ныне методических рекомендаций по профилактике

венозного тромбоза. У 47,1% женщин, которые не получали антикоагулянтную терапию, была выявлена тромбофилия высокого риска.

В главе «Обсуждение результатов» оценка данных, полученных в ходе исследования, и анализ мировой литературы, посвященной проблеме ведения беременности у женщин с тромбоэмболическими осложнениями, позволила выработать определенную стратегию вторичной профилактики тромбозов у беременных с отягощенным анамнезом. Автор подчеркивает, что профилактическая антикоагулянтная терапия должна подбираться индивидуально в зависимости от факторов риска, наличия тромбофилии, истории предыдущих беременностей и их исходов. После исключения тромбофилии высокого риска есть целый ряд полиморфизмов, который может быть новым кандидатом в качестве фактора риска тромбозов у беременных. Более 50% случаев тромбозов в научной работе были связаны с гомозиготным генотипом ингибитора плазминогена 1-го типа 4G/4G ( $p < 0,001$ ) и протромбина Thr165Met ( $p < 0,001$ ). Несомненным украшением работы является и оценка акушерского анамнеза и исходов беременности после назначения противотромботической терапии. Женщины с тромбозами в анамнезе имеют повышенный риск других неблагоприятных исходов для матери и плода, связанных с плохой перфузией плаценты, вторичной по отношению к тромбозу (потери беременности на ранних сроках (52,8%), потери плода на поздних сроках (17,6%), антенатальная гибель плода после 20 нед. (9,3%), преэклампсия (4,6%), задержка роста плода (5,6%)). Назначение противотромботической терапии приводит не только к предотвращению рецидивов тромбозов, но и повторных потерь беременностей и других акушерских осложнений (увеличение числа своевременных родов с рождением живого здорового ребенка ( $p < 0,001$ ), снижение потерь плода до 10 недель ( $p < 0,001$ ), потерь плода на сроке 10-20 недель ( $p < 0,001$ ), антенатальной гибели плода после 20 недель ( $p = 0,002$ ) и тяжелой преэклампсии ( $p = 0,026$ )).

«Выводы», которых 6, в полной мере соответствуют заявленным автором задачам. Соискатель полностью справился с поставленной целью работы.



«Практические рекомендации» основаны на результатах исследования и представляют подробный алгоритм действия врача по идентификации и стратификации риска тромбозов у женщин с отягощенным тромботическим и акушерским анамнезом.

«Список литературы» соответствует действующим правилам и ГОСТу и содержит 126 библиографических источников отечественных и иностранных публикаций.

Автореферат написан согласно требованиям ВАК Минобрнауки РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

### **Замечания к диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби Кызы на тему: «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Хизроевой Джамили Хизриевны, которая содержит новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию ведения беременности у пациенток с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе и улучшения исходов беременности для матери и плода.

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби Кызы полностью соответствует критериям, установленным пунктом 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 предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

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



М.С.Зайнулина

Даю согласие на сбор, обработку и хранение своих персональных данных в рамках рассмотрения диссертационного дела

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. академика И.П.Павлова МЗ РФ, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 м. проф. В.Ф. Снегирева» 08.12.2022 г.

М.С.Зайнулина

Подпись д.м.н., 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 им. проф. В.Ф. Снегирева»

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

(812) 273-54-93

[roddom6@zdrav.spb.ru](mailto:roddom6@zdrav.spb.ru)

[www.roddom6spb.ru](http://www.roddom6spb.ru)