

ОТЗЫВ

официального оппонента Зайнулиной Марины Сабировны на диссертацию Оруджовой Эсмиры Афлатуновны на тему «Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами задержки роста плода», представленную к защите в диссертационный совет при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология (Медицинские науки)

Актуальность избранной темы

В современных условиях задержка роста плода рассматривается как полиэтиологическая патология, развитие которой во многом зависит от функции плаценты, обеспечивающей плод кислородом, макро- и микронутриентами, необходимыми для оптимального уровня метаболических процессов. Недостаточная плацентарная перфузия снижает генетически запрограммированный потенциал роста плода и повышает риск перинатальных осложнений. Причины плацентарной дисфункции, приводящей к задержке роста плода, многообразны, включают патологию в системе гемостаза. Генетически обусловленные тромбофилии и антифосфолипидный синдром создают неблагоприятные условия на начальных этапах беременности: при имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что нарушает физиологическое развитие гестационного процесса и ведет к ее прерыванию или осложненному течению. Задержка роста плода как результат плацентарной недостаточности рассматривается как одно из таких осложнений. Развиваться задержка роста плода может на любом сроке беременности. Выделяемые ранняя и поздняя формы задержки роста различаются не только сроком возникновения (до 32 недель гестации или после 32 недель). Предполагаются различные патогенетические механизмы указанных фенотипов задержки роста, что

закономерно ставит вопрос о прогностическом значении различных маркеров и возможности использования антифосфолипидных антител, и каких из них, в качестве предикторов задержки роста плода, о взаимосвязи антифосфолипидных антител с факторами ангиогенеза в этиопатогенезе ранней и поздней задержки роста плода и возможностях профилактики этих осложнений.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Оруджовой Эсмиры Афлатуновны научно обосновано, благодаря глубокому анализу 134 источников литературы (24 отечественных и 110 зарубежных авторов). Цели и задачи исследования сформулированы корректно, работа им полностью соответствует. Научные положения, сформулированные в диссертации и представленные к защите, базируются на адекватной программе исследования, применении современных лабораторных методов и объемом выборки, обеспечивающих статистически значимые результаты.

Обследование на АФА и генетическую тромбофилию проводилось 80 беременным с диагностированной ранней и поздней задержкой роста плода (1 и 2 группы) и 40 с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Строго учитывались критерии включения в исследование, невключения и исключения. Организация исследования соответствовала поставленной цели и задачам. Применялись специальные методы исследования антифосфолипидных антител: ВА, к кардиолипину, β 2-гликопротеину I, аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, ПЦР диагностика на выявление генетических тромбофилий, определялся уровень гомоцистеина, плацентарного фактора роста (PIGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и параметры системы гемостаза. Выводы диссертации вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, грамотно аргументированы.

Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований и могут служить руководством в работе.

При статистической обработке полученных данных использовались программы Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и компьютерная программа StatTech v.1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Достоверность полученных результатов была оценена по точному критерию Фишера.

Новизна научных исследований и полученных результатов

В рамках диссертационной работы Оруджовой Эмиры Афлатуновны впервые была оценена роль критериальных (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, β 2-гликопротеину I), одинарной, двойной и тройной АФА позитивности и некритериальных (к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу) антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии в развитии ранней и поздней задержки роста плода. Были исследованы факторы ангиогенеза (sFlt-1/PlGF) и для каждого фенотипа задержки роста плода определены корреляционные связи между антифосфолипидными антителами, генетической тромбофилией, факторами ангиогенеза (sFlt-1/PlGF). Проведенный сравнительный анализ течения и исхода беременности у пациенток с задержкой роста плода с применением антикоагулянтной терапией позволил оценить эффективность применения низкомолекулярного гепарина и малых доз аспирина с целью профилактики повторного развития задержки роста плода у пациенток с антифосфолипидным синдромом и/или генетической тромбофилией.

Оценка содержания работы, ее завершенность

Диссертационная работа Оруджовой Э.А. написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями ВАК ГОСТ Р 7.0.11-2011. Основной текстовый материал изложен на 147 страницах машинописного текста. Работа включает разделы введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списков сокращений, условных обозначений, литературы. Диссертация иллюстрирована рисунками и таблицами: 24 таблицы и 14 диаграмм и рисунков. В списке литературы указаны 134 источника: 24 отечественных и 110 иностранных.

Цели и задачи сформулированы на основании подробного анализа зарубежной и отечественной литературы. В соответствии с целью исследования с поставлено шесть задач. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, основан на анализе преимущественно зарубежной литературы. Чтение обзора позволяет сделать вывод о глубоком владении автором изучаемой научной проблемы, демонстрируется высокая эрудиция, умение анализировать материал, выбирать главное направление.

Во второй главе автор представил дизайн исследования и применяемые методы: методики и технологии, методы соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

В третьей главе дана клиническая характеристика обследованных пациенток и анализ течения и исходов беременности у пациенток с задержкой роста плода.

В четвертой главе описаны результаты исследования на выявление АФА, генетической тромбофилии и гипергомоцистеинемии у обследованных пациенток, определение значений плацентарного фактора роста и антиангиогенного фактора s-Flt у пациенток с задержкой роста плода.

В пятой главе автор демонстрирует результаты применения низкомолекулярного гепарина и аспирина с целью профилактики повторного развития задержки роста плода у пациенток с тромбофилией: течение и исходы беременности на фоне проводимой профилактической терапии; сравнивает полученные результаты (с течением и исходами беременности в группе сравнения).

В главе «Заключения» полученные результаты собственного исследования анализируются и интерпретируются автором. Автор еще раз подчеркивает актуальность и своевременность избранной темы диссертации, необходимость углубленного исследования антифосфолипидных антител, включая некритериальные АФА и генетические тромбофилии у беременных, имеющих задержку роста плода. Раздел написан грамотно, читается с интересом. Выводы и практические рекомендации корректны, полностью соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Объем исследований достаточен. Проведенная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации. Поставленная цель и задачи соответствуют полученным результатам диссертационного исследования. Выводы диссертации логично вытекают из полученных автором результатов и соответствуют задачам исследования. Практические рекомендации конкретны, изложены ясно и логично.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них все статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ (из них 7 статей в научных изданиях, индексируемых Scopus) для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В целом работа написана грамотно, строгим научным языком, автор последовательно и логически проводит основную линию диссертации, обосновывает ее основные положения и выводы.

Автореферат и 7 публикаций автора в полной мере отражают содержание работы.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Достоверность и новизна положений, выводов и рекомендаций в диссертационной работе

Содержание диссертационной работы Оруджовой Эсмиры Афлатуновны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Статистическая достоверность основных положений работы, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена достаточным клиническим материалом. Выводы, сделанные диссертантом по результатам проведенной работы, соответствуют цели и задачам исследования, сформулированы четко и убедительно.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Полученные результаты показали важную роль нарушений в системе гемостаза в патогенезе задержки роста плода. Высокая частота присутствия антифосфолипидных антител у пациенток с задержкой роста плода, особенно при развитии до 32 недель гестации, и генетической тромбофилии, патогенетически оправдывает определение антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у пациенток с задержкой роста плода для обоснования профилактики с использованием низкомолекулярного гепарина и низких доз аспирина в последующую беременность.

Соискателем показана важность расширения спектра определяемых АФА в рамках диагностики возможных причин патологического течения гестационного процесса, определением антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу и аннексину V, относимых к некритериальным АФА.

Полученные данные расширяют теоретические представления о возможных путях патогенеза развития задержки роста плода с учетом фенотипа, что позволяет обосновать профилактические мероприятия в группах риска.

На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации, позволяющие оптимизировать ведение пациенток с задержкой роста плода в анамнезе, минимизировав риск повторной задержки роста в планируемую беременность.

Результаты диссертационного исследования Оруджовой Э.А. следует оценить, как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, а также в смежных специальностях.

Материалы диссертации используются в повседневной практической работе Перинатального центра Городской клинической больницы № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, филиалах Городской клинической больницы № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы: женских консультациях «Митино», «Тушино», «Куркино», родильного дома № 4 при ГКБ им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы и Медицинского Женского Центра г.Москвы (клинические базы кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им.Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Заключение

Диссертационная работа Оруджовой Эсмиры Афлатуновны на тему «Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами задержки

роста плода», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология (Медицинские науки) является завершенным научно-квалификационным исследованием по актуальной научной теме, в которой решена важная современная научная задача по профилактике задержки роста плода.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Оруджова Эсмירה Афлатуновна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

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 ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России



М.С. Зайнулина

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

Заместитель главного врача по кадрам
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6
им. проф. В.Ф. Снегирева»
17.04.2024 г.



Е.М. Андреева

Адрес: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.5
Телефон: (812) 273-54-93
Электронная почта: roddom6@zdrav.spb.ru
Официальный сайт: роддом6.рф