

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе» выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Бабаева Нигяр Наби кызы, 1990 года рождения, гражданка Российской Федерации, окончила Первый МГМУ имени И. М. Сеченова в 2015 году по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году зачислена в число соискателей ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2021 году № 20/13-21 в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования

Н.В. Бутнару

"Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Научный руководитель: Хизроева Джамиля Хизриевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе» на заседании Ученого совета медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), приказ № 2380/ОП от 27 июня 2019 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби кызы на тему «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Актуальность темы диссертационного исследования

Вопрос ведения беременности у женщин, перенесших тромбоз, является сложной задачей, так как женщины с предыдущим эпизодом венозных

тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) имеют в 3-4 раза более высокий риск ВТЭО во время последующих беременностей, чем вне беременности (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015). Образование тромбов является причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний, однако во время беременности возможность развития тромбоза значительно повышается. Беременность сама по себе — это физиологическое состояние гиперкоагуляции, вторичное по отношению к повышению концентрации факторов свертывания крови, ингибированию фибринолиза и снижению уровня антикоагулянтов, снижению уровня фермента металлопротеиназы ADAMTS13. Для стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода в мире разработаны различные модели/шкалы оценки риска по выявлению женщин с повышенным риском развития ВТЭ, которые позволяют снизить вероятность тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде. Однако, несмотря на разработку и использование различных шкал оценки риска развития ВТЭО у беременных женщин или женщин в послеродовом периоде (в течение 6 недель после родов) и наличие клинических рекомендаций по ведению беременных с тромбозами, ВТЭО остаются ведущей причиной материнской смертности даже в экономически высоко развитых странах. Большинство моделей оценки рисков тромбозов не были подтверждены проспективно в акушерской популяции и, настоящее использование таких моделей основано на экстраполяции небеременных женщин, которые биологически отличаются от беременных женщин. Существуют разногласия по поводу того, как клинические, социально-демографические факторы и образ жизни влияют на риск ВТЭО во время беременности, родов и послеродового периода.

В настоящее время все чаще изучается роль различных приобретенных факторов риска (включая преходящие факторы), сопутствующей патологии, факторов окружающей среды и образа жизни, а также типичных акушерских осложнений. Специфическими факторами риска, связанными с беременностью,

могут быть презклампсия, эмболия околоплодными водами, массивное акушерское кровотечение вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)-синдрома, вспомогательные репродуктивные технологии, особенно при наличии тромбофилии. До сих пор не изучена полностью роль ряда соматических заболеваний и синдромов, таких как эндометриоз (Wu Qb 2015), СПКЯ (Gariani K, 2020), инсулинорезистентность (Aung NL, 2019), бесплодие и потери плода (Liang C, 2022), аутоиммунные заболевания (Tincani A, 2019), а также стресс (Ventur OS, 2018). Возможными новыми кандидатами на факторы риска тромбозов у беременных и родильниц могут быть другие полиморфизмы генов системы гемостаза и фибринолиза, в частности полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-I), и протромбина F2 Thr165Met, роль которых в патогенезе тромбозов активно изучается. Гипофибринолиз из-за избытка PAI-I типа был обнаружен у пациентов с тромбозом глубоких вен в различных исследованиях (Sartori MT, 2003; Geng B, 2020). Избыточная экспрессия PAI-I у носителей генотипа 4G/4G и 4G/5G гена PAI-1 в одном из исследований приводила к более чем 10- и 6-кратному увеличению риска развития тромбоза воротной вены (95% ДИ: 2,3-47,1 и 1,4-28,8) соответственно.

Мутация в гене протромбина F2 Thr165Met была идентифицирована в экзоне 6 относительно недавно и связана с заменой треонина на метионин в аминокислоте 165. Ее значение как фактора риска тромбозов продолжает изучаться, однако многие исследования связывают этот дефект в гене F2 с аномальной функцией протромбина и гиперкоагуляцией (Sun G, 2017). Значение этих генотипов во время беременности остается малоизученным.

Существующие национальные и международные клинические рекомендации по профилактике ВТЭ осложнений в акушерстве и гинекологии (Клинические рекомендации РФ «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоемболия», 2022; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Coronavirus in pregnancy guidance, 2021) в разной степени, но все же позволяют снизить вероятность тромбозов во время

беременности и в послеродовом периоде, однако, точно предсказать, у кого будет тромбоз на не представляется возможным. Возможно, поэтому, несмотря на разработку и использование различных шкал оценки риска развития ВТЭО у беременных женщин или женщин в послеродовом периоде (в течение 6 недель после родов) и наличие клинических рекомендаций по ведению беременных с тромбозами, ВТЭ остается ведущей причиной материнской смертности даже в экономически высоко развитых странах. Рекомендации, принятые в отношении небеременных женщин, не всегда подходят беременным.

Необходима дальнейшая модификация и дополнение существующих национальных и международных клинических рекомендаций по профилактике ВТЭ осложнений в акушерстве и гинекологии в связи с открывающимися новыми патогенетическими механизмами тромбозов и изучением роли различных приобретенных факторов риска (включая преходящие факторы), сопутствующей патологии, факторов окружающей среды и образа жизни, а также типичных акушерских осложнений.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Научные результаты обобщенные в диссертационной работе Бабаевой Н.Н., получены ею самостоятельно на базе кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения города Москвы «Медицинском Женском центре», Родильном доме №32 (ГКБ имени С.П. Боткина Филиал №2) Родильном доме №4, филиал №1 ГКБ имени В.В. Виноградова.

Первоначально в исследование включены 41 пациенток с диагностированным антифосфолипидным синдромом, находящихся под наблюдением в амбулаторных условиях. Бабаевой Н.Н. сформулированы цель, задачи, разработан дизайн научного исследования. Автором изучены отечественные и иностранные литературные источники по теме исследования, проведена систематизация литературных данных. Автор принимал

непосредственное участие в лабораторном и инструментальном обследовании пациентов.

Диссертантом проведена статистическая обработка полученных данных с использованием статистических программ.

Представление результатов работы в научных публикациях, а также написание диссертации осуществлялись лично автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором вследствие критической оценки личного и семейного тромботического и акушерского анамнеза, клинко-инструментального исследования и скрининга на антифосфолипидные антитела и генетическую тромбофилию, свидетельствуют о решении поставленных задач.

Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Проверена первичная документация (истории болезни, протоколы исследования, анкеты больных, индивидуальные карты пациенток с результатами обследования, рабочие таблицы, базы данных).

Научная новизна результатов проведенных исследований

В работе впервые было 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 антифосфолипидным

синдромом (АФС) и разработана оптимальная схема профилактики в ситуациях риска для женщин с чисто акушерским АФС, наследственной тромбофилией высокого и низкого риска развития тромбозов.

Впервые в нашей стране применен новый подход к профилактике не только повторных тромбозов во время беременности, но и акушерских осложнений у женщин с тромбозами в анамнезе. 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.

Практическая значимость проведенных исследований

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

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ заключается в том, что в них поставлена проблема ведения беременности с тромбозами и ишемическими инсультами, предложен комплексный подход к лечению пациенток с данной патологией.

Данная научная работа развивает и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором рекомендации по ведению пациенток с тромбозами и инсультами определяют перспективы их использования в акушерстве и гинекологии.

Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе предложены рекомендации по усовершенствованию ведения пациенток с тромбозами и ишемическими инсультами.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Полученные результаты исследований используются в работе

в Медицинском Женском центре, Родильном доме №32 (ГКБ имени С.П. Боткина Филиал №2) и в Родильном доме №4, филиал №1 ГКБ имени В.В. Виноградова.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе (в рамках лекционного курса, семинарских занятий, занятий научного кружка) на кафедре акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе» (Исполнитель Бабаева Н.Н.).

Выписка из протокола №10-21 от 17.06.2021г.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация на соискание ученой степени, кандидата медицинских наук аспиранта кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Бабаевой Нигяр Наби кызы соответствует специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 3 печатных работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, WoS и др.).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. Султангаджиева Х.Г., Бабаева Н.Н., Егорова Е.С., Хизроева Д.Х., Султангаджиев М.Г. / Патогенетически обоснованная тактика ведения беременности при ретрохориальной гематоме. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(5): Стр. 548-561.

2. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Пятигорская Н.В., Акиньшина С.В., Бабаева Н.Н., и др. / Антикоагулянтные, противовоспалительные, противовирусные и противоопухолевые свойства гепаринов. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(3): Стр. 295-312. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.216>

Оригинальная научная статья в научном издании, включенном в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Khizroeva J, Bitsadze V, Tincani A, Makatsariya A, Arslanbekova M, Babaeva N, et al. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 May 27;1-8. doi: 10.1080/14767058.2021.1908992.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе» Бабаевой Нигяр Наби кызы рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерств и гинекология.

Заключение принято на заседании кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

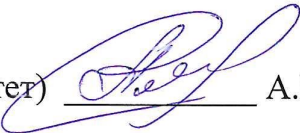
Присутствовало на заседании 16 чел.

Результаты голосования: «за» 16 чел., «против»- 0 чел., «воздержалось»- 0 чел., протокол № 3 от 05.10.2022 г.

Председательствующий на заседании
доктор медицинских наук, профессор,
акушерства и гинекологии

Клинического института детского здоровья имени
И.Ф. Филатова ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М.Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)  А.Г. Солопова