

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Андреевой Маргариты Дарчоевны на диссертационную работу на тему «Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами задержки роста плода» Оруджовой Эмиры Афлатуновны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (Медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

Вопросы прогнозирования и предикции задержки роста плода продолжают сохранять свою актуальность. При массе плода при рождении менее 10-го перцентиля отмечается более высокий риск перинатальной смертности, в том числе мертворождения. Еще более высокий риск данных осложнений наблюдается у плодов с массой тела при рождении менее 3-го перцентиля. Задержка роста плода и низкая масса при рождении ребенка создает неблагоприятные условия для его дальнейшего развития и долгосрочным последствиям для здоровья: нарушениям неврологического и когнитивного развития, эндокринным заболеваниями, сердечно-сосудистой патологии.

Причинами задержки роста плода могут быть самые разнообразные факторы, которые в основном связаны с нарушением в работе системы «мать-плацента-плод», что приводит к недостаточной трофике малыша. Развиваться задержка роста может на любом сроке беременности. В новой классификации, которая включена в клинические рекомендации Российской Федерации (2022 г.), рекомендовано деление пациенток с задержкой роста плода с учетом раннего и позднего фенотипов. Различия выделяемых ранней (до 32 недель гестации) и поздней (после 32 недель) формы включают не

только срок возникновения, но и спектр клинических проявлений, тяжесть плацентарной дисфункции и нарушений у плода.

Достижения современной медицины и расширение представлений о возможных причинах и механизмах нарушения плацентарного кровотока, позволяют предполагать различные патогенетические механизмы развития указанных фенотипов. Одна из групп причин нарушения маточно-плацентарного кровотока включает патологию в системе гемостаза. Циркуляция антифосфолипидных антител и генетически обусловленные тромбофилические состояния нарушают физиологическую перестройку гемостаза, что способствует нарушениям процесса имплантации, формирования плаценты и плацентарного кровотока, предопределяя осложнения беременности и неблагоприятный исход. Однако роль тромбофилии в этиопатогенезе ранней и поздней задержки роста плода окончательно не определена,

В своей диссертационной работе Оруджова Эмира Афлатуновна оценила возможную роль антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии в развитии ранней и поздней форм задержки роста плода и возможности профилактики этого осложнения беременности в группах риска. Это имеет научно-практическое значение, поскольку на сегодняшний день данные мировой литературы имеют противоречивые данные относительно роли антифосфолипидных антител в развитии задержки роста плода и возможности использовать выявление антифосфолипидных антител и каких из них, в качестве предикторов задержки роста плода.

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

Диссертационное исследование Оруджовой Эмиры Афлатуновны выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Методология, дизайн исследования, репрезентативность выборки, применяемые специальные методы исследования и методы статистической обработки позволяют сделать заключение об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

В исследование было включено 80 беременных с диагностированной ранней и поздней задержкой роста плода в наблюдаемую беременность со значениями прироста массы плода и/или окружности живота < 3-го перцентиля (основные 1 и 2 группы) и 40 с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Пациентки были обследованы и находились на лечении в ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» (женские консультации «Митино», «Тушино», «Куркино» и Перинатальный центр); родильном доме № 32 (филиал № 2 «Родильный дом с женскими консультациями» ГКБ им. С.П. Боткина), родильном доме № 4 при ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ, «Медицинском женском центре» г. Москвы.

Применялись специальные методы исследования антифосфолипидных антител (ВА, к кардиолипину, β 2-гликопротеину I, аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу), ПЦР диагностика генетических тромбофилий, иммуноферментный анализ на гомоцистеин, определялись плацентарный фактор роста (PlGF), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и исследование системы гемостаза.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации в полной мере отображают суть работы и полученные результаты.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Автором представлены результаты фундаментального исследования, в котором впервые была оценена роль антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии в развитии роста плода с учетом фенотипов (ранняя и поздняя задержка роста). Были исследованы антифосфолипидные антитела не только относящиеся к классическим лабораторным критериям диагностики антифосфолипидного синдрома (критериальные), а также и некритериальных антифосфолипидных антител, одинарной, двойной и тройной АФА позитивности у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода. В ходе своего исследования автором изучено прогностическое значение определения факторов ангиогенеза (sFlt-1/PlGF), были определены корреляционные связи между антифосфолипидными антителами, генетической тромбофилией, факторами ангиогенеза (sFlt-1/PlGF) и ранней и поздней задержкой роста плода. В ходе сравнительного анализа была оценена эффективность терапии низкомолекулярным гепарином и малыми дозами аспирина с фертильного цикла и ранних сроков гестации в профилактике ранней и поздней задержки роста плода у пациенток с антифосфолипидным синдромом и/или генетической тромбофилией и задержкой роста плода в анамнезе.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов диссертационного исследования Оруджовой Эсмиры Афлатуновны, не вызывает сомнения, так как полученные данные имеют теоретическую и практическую значимость.

Результаты данной работы демонстрируют высокую частоту присутствия антифосфолипидных антител у пациенток с задержкой роста плода, особенно при ранних формах (до 32 недель), и генетической тромбофилии, что подтверждает роль антифосфолипидных антител и генетических тромбофилических полиморфизмов в патогенезе задержки роста плода. Понимание возможных механизмов нарушения маточно-

плацентарного кровотока позволяет обосновать профилактическое применение низкомолекулярного гепарина и низких доз аспирина в последующую беременность у пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и положительными тестами на АФА и генетическую тромбофилию.

Также 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.

Автором показано также, что определение пациенток группы риска по развитию осложненного течения беременности на этапе подготовки к беременности и на ранних сроках гестации, выявление антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии позволяет эффективно профилактировать задержку роста плода и других гестационных осложнений профилактическим применением низкомолекулярного гепарина и малых доз аспирина. Но у пациенток с высокими титрами антифосфолипидными антител указанную терапию необходимо дополнять другими препаратами: иммуноглобулинов, гидроксихлорохина, стероидов, плазмафереза и др.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам: -п. 2 (Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины); -п. 3 (Перинатальный период жизни ребенка); -п. 5 (Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику) паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 научных работ в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Структура и содержание работы

Текст диссертации изложен на 147 страницах машинописного текста и включает в себя разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результатов собственных исследований, заключения, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы включает в себя 134 источника: 24-отечественных и 110 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 24 таблицами и 14 рисунками.

В разделе «Введение» соискателем приведены актуальность и разработанность темы исследования, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, сформулированы цели и задачи исследования. Положения, выносимые на защиту, имеют высокую степень достоверности.

В первой главе «Обзор литературы» соискателем проведен полноценный обзор литературы с использованием достаточного количества публикаций. При чтении первой главы можно сделать вывод, что автор владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует научную эрудицию.

В второй главе «Материалы и методы» отображены дизайн исследования, методы исследования, клиническая характеристика обследованных женщин, а также статистический анализ данных.

Для статистического анализа были использованы программы Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и компьютерной программы StatTech v.

1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Достоверность полученных результатов была оценена по точному критерию Фишера.

В главах «Результатов собственных исследований» соискателем представлены клиническо-анамнестические данные беременных и основные материалы собственных исследований. В этих главах соискатель отражает результаты исследования, которые изложены последовательно, опираясь на поставленные задачи.

В главе «Заключение» автор сравнивает результаты собственного исследования с тематически сходными исследованиями, представленными в мировой и отечественной литературе, анализирует и интерпретирует их.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных автором результатов и отображают основное содержание работы.

Практические рекомендации изложены грамотно, соответствуют поставленной цели и положениям, выносимым на защиту.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011. В нем отображены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения выносимые на защиту, соответствие паспорту научной специальности, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад, внедрение результатов в практику; изложены материалы и методы исследования; результаты работы и их обсуждение, сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень публикаций автора по теме диссертации и список сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. В диссертационной работе представлены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированы научные выводы.

Принципиальных замечаний по оформлению выполненной работы нет. Представленная диссертационная работа является завершённым научным трудом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа врача акушера-гинеколога Оруджовой Эмиры Афлатуновны на тему «Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами задержки роста плода», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Бицадзе Виктории Омаровны является законченным научно-квалификационным трудом, в котором приводится решение актуальной научно-практической задачи по прогнозированию и профилактике ранней и поздней форм задержки роста плода в группах риска, имеющее существенное значение для акушерства и гинекологии, а также смежных профилей.

Представленная диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

По актуальности, методическому уровню, новизне полученных данных, научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным 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 года, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор Оруджова Эсмירה Афлатуновна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология), доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный акушер-гинеколог министерства здравоохранения Краснодарского края


Андреева Маргарита Дарчоевна

"15" апреля 2024 года

Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры Андреевой М.Д. «заверяю»:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, доктор философских наук, профессор


Ковалева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Юридический адрес: 350063, г. Краснодар, ул. им. М. Седина, 4.
Официальный сайт учреждения: <https://www.ksma.ru>
Телефон: 8 (861) 268-36-84, e-mail: corpus@ksma.ru