

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Николаевой Марии Геннадьевны 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

В научных исследованиях беременность представляют как модель несостоявшегося тромбоза. И такое утверждение не случайно. Как известно, во время гестационного процесса динамически изменяется функциональная активность всех звеньев системы гемостаза: нарастает гиперкоагуляция, направленная на предупреждение кровотечения при родоразрешении; активируется внутрисосудистый, но ингибируется пристеночный фибринолиз; снижается активность антикоагулянтов. При этом сохраняется тонкий баланс, нарушение которого может быть обусловлено достаточным количеством факторов, включая генетические поломки в генах белков системы гемостаза, соматическую патологию, приводящую к повреждению эндотелия, и, наконец, патологические состояния, специфичные только для периода гестации: преэклампсия, эмболия околоплодными водами, массивное акушерское кровотечение, гиперстимуляция яичников в программах вспомогательных технологий. При этом, с достаточной степенью уверенности предсказать риск развития тромбоза, как правило, не предоставляется возможным. Любой из существующих факторов риска (которых более 100) может послужить триггером к нарушению гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции с клинической реализацией в виде артериальных или венозных тромботических событий. Как известно, именно венозные тромбозы являются ведущей причиной материнской смертности.

Двумя наиболее значимыми и доказанными факторами риска венозных тромбозов во время беременности и идентифицируемыми до беременности, являются тромбофилия и предшествующий эпизод тромботического события. Однако до настоящего времени ученые не сошлись во мнении о целесообразности

тестирования пациенток с акушерскими и репродуктивными осложнениями в личном анамнезе на носительство генетических дефектов белков генов гемостаза.

Кроме того, оценка риска развития тромботических событий, как правило, осуществляется только во время беременности, что иногда бывает поздно, так как практически треть реализованных тромботических событий приходится на первый триместр беременности.

Нельзя не отметить, что пандемия новой коронавирусной инфекции (Covid-19) внесла новые коррективы, являясь самостоятельным фактором риска развития как тромбоэмболических, так и акушерских осложнений. Учитывая, что беременность — это протромботическое состояние, существуют опасения, что частота тромботических событий у беременных и родильниц, инфицированных SARS-CoV-2 будет увеличиваться.

Все выше сказанное, определяет необходимость проведения дальнейших исследований, с целью выявления специфических для периода гестации факторов риска реализации тромботических событий, а также для поиска оптимальных алгоритмов тромбопрофилактики при различных формах наследственных и приобретенных тромбофилий.

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби Кызы посвящена одному из основа полагающих вопросов, определяющих благоприятное течение беременности у женщин с эпизодами тромботических событий в личном анамнезе, а именно решению задачи совершенствования программы эффективного дородового консультирования женщин с венозными тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе с целью предупреждения рецидивов артериальных и венозных осложнений и улучшения исходов беременности для матери и плода.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

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.

Диссертантом проведена оценка различных стратегий 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.

Особого внимания заслуживает разработанный индивидуальный подход к профилактике не только повторных тромбозов во время беременности, но и акушерских осложнений у женщин с тромбозами в анамнезе, основанный на совокупной оценке данных личного анамнеза, имеющихся факторов 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 разработанных принципах дородового консультирования и стратегии рационального ведения беременности у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе.

Внедрение программы дородового консультирования беременных с венозными тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе в ряде родовспомогательных учреждений продемонстрировало клиническую эффективность, которая заключалась в значимом увеличении числа живорождений и отсутствии случаев ре-тромбозов.

Обоснованность и достоверность результатов исследований

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

Во-первых – проспективным дизайном исследования и достаточным количеством объектов: 50 женщин с отягощенным акушерским анамнезом и венозными и артериальными тромбозами в анамнезе (основная группа исследования); и 40 здоровых беременных женщин (контрольная группа).

Во - вторых - избранные соискателем методы лабораторного, клинического и инструментального обследования современны, выполнены в специализированных учреждениях на сертифицированном оборудовании.

В-третьих - автором использованы соответствующие характеру распределения изучаемых признаков и величин методы статистического анализа, выполненные с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и IBM JAMOVI версия 1.2.27.0.

Апробация и внедрение результатов в практику

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.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Медицинского Женского Центра, родильного дома №32 (ГКБ им. С.П. Боткина Филиал №2), родильного дома №4 (филиал №1 ГКБ им. В.В. Виноградова), перинатального центра ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова (клинические базы кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета), а также используются 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)

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби Кызы изложена на 151 странице компьютерного текста и состоит из введения и 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования и обсуждение результатов), а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 126 библиографических источников отечественных и иностранных публикаций.

В разделе «Введение» автор достаточно аргументированно обосновал актуальность научного поиска, медицинскую значимость и приоритетные

направления исследования. Шесть задач конкретны, последовательны и логично вытекают из поставленной цели. «Положения, выносимые на защиту», а их четыре, последовательно отражают выявленные автором новые факты и закономерности.

Глава «Обзор литературы» написан хорошим русским языком, легко читается. По всем аспектам исследования автор представил глубокий анализ публикаций, позволяющий не только отразить актуальность, но глубоко погрузиться в тему диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы исследования» диссертант дает объективное представление о дизайне исследования, отражает его этапы и применяемые методы обследования. Используемые соискателем диагностические методики многочисленны, современны и адекватны для решения поставленных задач. Необходимо отметить рациональный подход к выбору объема обследования. Так, на первом этапе исследовалось 6 базовых показателей системы гемостаза, на втором - проводилось скрининговое обследование по 5 параметрам гемостаза для определения направления дальнейшего лабораторного поиска. Третий и четвертый этапы можно рассматривать как индивидуально направленный поиск нарушений в системе гемостаза, определяющий реализацию тромботических и акушерских осложнений в изучаемой когорте пациенток. Диагностический поиск осуществлялся с использованием 14 диагностических тест-систем.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и IBM JAMOV1 версия 1.2.27.0. Результаты представлены корректно, хорошо и доступно визуализированы. Корректное использование методов статистической обработки полученных данных позволяет считать сформированные выводы исследования достоверными и обоснованными.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Фактический материал главы систематизирован, изложен логично, хорошо иллюстрирован. В главе автор анализирует основные демографические характеристики пациенток, сопутствующие соматические заболевания, структуру и локализацию венозных и артериальных тромбозов, а также исходы беременностей в группе исследования. По результатам анализа, при отсутствии тромбопрофилактики, только в 5,6% (n=6) случаев беременность в анализируемой когорте закончилась своевременными родами с рождением живого здорового

ребенка, в остальных наблюдениях пациентки имели неблагоприятные исходы гестации, вторичные по отношению к тромбозу (потери беременности на ранних сроках (52,8%), потери плода на поздних сроках (17,6%), антенатальная гибель плода после 20 недель (9,3%), преэклампсия (4,6%) и задержка роста плода (5,6%)). При этом генетические дефекты высокого и низкого тромбоэмболического риска были определены у 78% включенных в исследование женщин, в том числе в 36% наблюдений диагностирована циркуляция критериальных и в 30% случаев некритериальных антифосфолипидных антител.

Познавательным, особенно для практикующего врача, является очень детальное представление и разбор всех эпизодов тромботических событий в анализируемой когорте. Как известно, каждый случай индивидуален, так же как индивидуален триггер, приводящий к развитию тромботического события. Детализированный анализ всех эпизодов тромбозов позволил выявить новые, ранее не представленные клинические факторы риска реализации тромботических событий: проведение протокола экстракорпорального оплодотворения, выскабливание полости матки в 1 триместре беременности и массаж.

Автор доказательно демонстрирует недостаточную эффективность существующей шкалы оценки риска развития тромбоза во время беременности. Ее валидация на 24 пациентках, с реализовавшимися тромбозами во время беременности, показала, что только в 7 (29,2%) наблюдениях женщины классифицированы на получение антикоагулянтной терапии, остальные 17 (70,8%) женщин не были антенатально расценены как кандидаты на проведение тромбопрофилактики и не получали антикоагулянтную терапию в связи с недостаточным количеством баллов. Дополнительно проведенное обследование показало, что у 8 (47,1%) пациенток выявлена тромбофилия высокого, у 3 (17,6%) - тромбофилия низкого риска и у 6 (35,2%) женщин полиморфизмы генов белков гемостаза или некритериальные антифосфолипидные антитела. Все диагностированные состояния, в комплексной оценке с индивидуальными факторами риска требовали проведения антиромботической терапии.

Также в главе представлены результаты апробации и комплексной оценки эффективности индивидуально подобранной схемы профилактики тромбозов и акушерских осложнений низкомолекулярным гепарином. Автором продемонстрировано, что своевременное назначение низкомолекулярного гепарина пациенткам с тромбозами в ассоциации с акушерскими осложнениям в

анамнезе позволяет увеличить число живорождений в срок до 76%. При этом, зарегистрировано достоверное 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 ($p = 0.026$).

Кроме того, диссертант очень подробно проанализировал тромбофилические состояния у пациенток с тромбозами в анамнезе в ассоциации с акушерскими осложнениями. Определено, что по сравнению с группой здоровых женщин, только антифосфолипидный синдром ($p < 0.001$) и гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-I 4G/4G, имели статистически значимую взаимосвязь. Также доказана статистически достоверная связь тромбозов с ранее не рассматриваемым дефектом - гомозиготной формой мутации в гене протромбина Thr165Met (F2T1655).

В четвертой главе «Обсуждение результатов» соискатель проводит подробный сравнительный анализ полученных результатов и сопоставляет их с литературными данными, подводит итоги исследования. Глава написана в классическом научном стиле и логично интерпретирует полученные результаты. Украшением главы является представление различных патогенетических механизмов реализации тромбозов у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе и их взаимообусловленность. Подробное представление биологического действия низкомолекулярного гепарина и представление таргетности воздействия при различных тромбофилических состояниях убеждает в целесообразности выбранных схем и алгоритмов антикоагулянтной профилактики / терапии с целью предупреждения не только реализации ре-тромбозов, но и осложнений гестации.

«Выводы», которых 6, в полной мере соответствуют задачам проведенного исследования, и свидетельствуют о том, что соискатель полностью справился с поставленной целью.

«Практические рекомендации» основаны на результатах исследования, полученных автором, и представляют подробный алгоритм действия врача по обследованию и стратификации пациенток с тромботическими событиями в личном анамнезе, ассоциированными с акушерскими и репродуктивными неудачами в группы индивидуальной профилактики / терапии антикоагулянтами, обоснованной выявленным тромбофилическим состоянием.

Список литературы и оформление соответствует действующим правилам и ГОСТу.

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

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Однако в ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Уважаемая Нигяр Наби Кызы, как известно в первые 6 недель послеродового периода реализуется только 70-80% тромботических событий, остальные приходятся на первые полгода после родов. В связи с чем, в группах высокого риска развития тромбозов некоторыми исследователями рекомендовано продление антикоагулянтной терапии. В Вашем исследовании каким периодом ограничивалось использование антикоагулянтов? И были ли зарегистрированы артериальные и/или венозные тромбозы в группе наблюдаемых женщин позже 6 недель послеродового периода?

2. Особый интерес представляет изучение тромботических событий у новорожденных от матерей с личным тромботическим анамнезом. В Вашей работе осуществлялось ли катамнестическое наблюдение за детьми, и если да, то регистрировались ли у них эпизоды тромбозов? Предложенные вопросы, возникшие в ходе рецензирования работы, ни в коей мере не умаляют значимости и достоинств проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби Кызы на тему «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной задачи для современного акушерства и гинекологии – совершенствования программы эффективного дородового консультирования женщин с венозными тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе с целью предупреждения рецидивов артериальных и венозных осложнений и улучшения исходов

