

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
академик РАН, профессор



Г.Т. Сухих

2024г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Оруджовой Эмиры Афлатуновны «Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами задержки роста плода», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

#### **Актуальность исследования**

Задержка роста плода продолжает оставаться второй по значимости причиной перинатальной патологии, осложняя до 10% беременностей. В последние годы изменились диагностические подходы определения задержки роста плода, внедрены критерии, учитывающие доплерометрические показатели маточно-плацентарного кровотока вместе с центильной оценкой фетометрических параметров, что позволило дифференцировать конституционально маловесных плодов и плодов с истинной задержкой роста. Предложено также разделять пациенток с задержкой роста плода с учетом раннего и позднего фенотипов, что обосновано с позиции различия в патогенезе. И хотя механизмы развития этого осложнения беременности продолжают оставаться окончательно не изученными, благодаря современным методам исследования, появилась возможность расширить представления о возможных причинах и механизмах нарушения в системе «мать–плацента–плод», определяющих нарушение роста плода. Одна из

групп причин включает нарушения в системе гемокоагуляции, которые могут носить локальный характер, возникать на уровне формирующейся плаценты или быть системными.

Качество имплантации оплодотворённой яйцеклетки предопределяет последующее развитие плаценты и плацентарный кровоток. Нарушения в системе гемостаза, генетические и приобретенные, могут создавать условия неоптимальной индкации плодного яйца и определять патогенетические механизмы неблагоприятных гестационных исходов, потерь плода и развития ряда тяжелых акушерских осложнений, в том числе и задержки роста плода. В то же время роль тромбофилии, в частности антифосфолипидного синдрома, а также генетической (полиморфизмы генов фактора V, II), в этиопатогенезе ранней и поздней задержки роста плода окончательно не определена, что определило актуальность выполненного Оруджовой Э.А. исследования.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Оруджовой Эсмиры Афлатуновны проведено исследование, в котором впервые была оценена роль различных видов антифосфолипидных антител (не только относящихся к классическим лабораторным критериям диагностики антифосфолипидного синдрома), а также генетической тромбофилии в развитии ранней и поздней задержки роста плода. Оценена частота не только критериальных, но и некритериальных антифосфолипидных антител, одинарной, двойной и тройной АФА позитивности у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода. Определены корреляционные связи между антифосфолипидными антителами, генетической тромбофилией, факторами ангиогенеза (sFlt-1/PlGF) и ранней и поздней задержкой роста плода. Эти данные послужили основой прогнозирования осложненного течения гестации в группах риска. Полученные результаты показали сильную связь между антифосфолипидными антителами и ранней задержкой роста плода. Проведенный сравнительный анализ позволил оценить эффективность применения низкомолекулярного гепарина и малых доз аспирина с фертильного цикла и ранних сроков гестации у пациенток с антифосфолипидным



синдромом и/или генетической тромбофилией ранней и поздней задержки роста плода в анамнезе для профилактики повторного развития осложненного течения беременности.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты диссертационной работы Оруджовой Э.А. уточняют представления о патогенезе ранней и поздней задержки роста плода. Присутствие антифосфолипидных антител показало большую специфичность для ранних форм задержки роста плода, развивающихся до 32 недель гестации. Высокий процент присутствия некритериальных антифосфолипидных антител (к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу и аннексину V) у пациенток с задержкой роста плода подтвердил положение о важности расширения спектра определяемых АФА в рамках диагностики возможных причин патологического течения гестационного процесса.

Полученные результаты уточняют патогенетические механизмы развития ранней и поздней задержки роста плода, подтверждают полиэтиологичность и многофакторность этого осложнения беременности и открывают перспективы в прогнозировании риска развития этой патологии. Практическим выходом работы является возможность профилактики развития задержки роста плода и других акушерских осложнений в группах риска.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику акушерско-гинекологического отделения ООО «Медицинский женский центр» и Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» и филиалов ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ: женских консультаций «Митино», «Тушино», «Куркино», родильного дома № 4 при ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ. Материалы диссертационной работы используются в лекционных и семинарских занятиях при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов 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).

### **Личный вклад автора**

Автор принимал активное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна исследования, самостоятельно анализировал и систематизировал отечественную и зарубежную литературу. Вклад автора также заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, обработке и интерпретации статистических показателей. Автор проводил набор материала с применением необходимого оборудования, проводил центрифугирование, а также дальнейшую транспортировку материалов исследования.

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Достоверность диссертационного исследования**

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

А) методологией и дизайном исследования. Исследование проведено на 80 беременных женщинах с задержкой роста плода при значениях массы плода и/или окружности живота < 3-го перцентиля, диагностированной до 32 недель и после 32 гестационной недели (основная группа) и 40 беременных женщинах с неосложненным течением одноплодной беременности (контрольная группа), находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ» и ООО «Медицинский женский центр».

Б) специальные лабораторные методы исследования (ВА, антитела к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину I, аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (изотипы IgG/IgM), генетические тромбофилии, гомоцистеин; PIGF, sFlt-1) проводились в специализированном учреждении на сертифицированном оборудовании.

В) материалы исследования были подвергнуты статистической обработке систематизированных данных, с помощью программ 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.

### **Структура и содержание работы**

Текст диссертации изложен на 147 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы состоит из 134 источников: 24-отечественных и 110 зарубежных авторов. Иллюстративный материал включает 24 таблицы и 14 рисунков.

В разделе «Введение» автор продемонстрировал актуальность и разработанность темы исследования, сформулировал цели и задачи исследования, при этом поставленные задачи соответствуют цели исследования. Соискателем были отражены научная новизна и практическая значимость проведенного исследования. Положения, выносимые на защиту, основаны на результатах диссертации и имеют научно-практическую значимость и новизну.

В главе «Обзор литературы» представлены современные представления о патогенетических факторах задержки роста плода и о возможной роли тромбофилии в механизмах развития этой патологии.

В главе «Материалы и методы» соискатель представил дизайн исследования, методологию и методы исследования, описал основные методы статистической обработки, используемые в работе.

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

В четвертой и пятой главах представлены основные материалы собственных исследований. В четвертой проведен анализ частоты выявления антифосфолипидных антител, генетической тромбофилии и



гипергомоцистеинемии у обследованных пациенток, значений плацентарного фактора роста и антиангиогенного фактора s-Flt у пациенток с задержкой роста плода. В пятой главе представлены 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.

В заключении автор сравнивает результаты собственного исследования с данными отечественной и зарубежной литературы, анализирует и интерпретирует полученные данные.

Выводы диссертации соответствуют задачам исследования и логично вытекают из полученных автором результатов.

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

Объем изученных источников достаточен. Источники литературы оформлены грамотно, в соответствии с требованиями ГОСТ.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с необходимыми требованиями ГОСТ. Работа изложена в научном стиле, изложена последовательно и представляет собой законченный труд. Наглядность и доступность понимания результатов диссертации достигается достаточным объемом рисунков и таблиц. В диссертационной работе представлены практические рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированы научные выводы.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Оруджовой Эсмиры Афлатуновны «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, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи акушерства и гинекологии по профилактике ранней и поздней задержки роста плода. 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 Эмира Афлатуновна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Оруджовой Эмиры Афлатуновны «Клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней формами задержки роста плода» обсуждён и одобрен на заседании института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, протокол № 5 от «18 апреля 2024 г.

Рецензент:

Заместитель генерального директора  
по научной работе – директор института  
акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Кан Наталья Енкиновна

Подпись д.м.н., профессора Кан Н.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент



Иванов Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: Адрес: 117997, ул. Академика Опарина, д. 4.  
Телефон: +7 (495) 531-44-44; E-mail: info@oparina4.ru