

## ОТЗЫВ

официального оппонента, директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ», доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии ФУВ «МОНИКИ» им. М. Ф. Владимирского Петрухина Василия Алексеевича на диссертационную работу Арсланбековой Мадины Османовны «Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

### Актуальность исследования

Диссертационная работа Арсланбековой Мадины Османовны посвящена актуальной и сложной проблеме ведения беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС), так как до сих пор в мире не разработаны общепринятые международные стандарты по лечению пациентов с различной клинической картиной АФС. Актуальность проблемы обусловлена распространенностью АФС. По некоторым данным, частота встречаемости АФС составляет около 5 новых случаев на 100 000 человек в год, а распространенность – около 40–50 случаев на 100 000 человек. Что касается распространенности при беременности, то примерно у 1% женщин, которые желают реализовать репродуктивные цели, беременности завершаются привычным выкидышем, и у 10–15% этих женщин диагностируют АФС. Кроме того, 11–29% женщин с преэклампсией и 25% женщин с задержкой роста плода имеют положительный результат лабораторных исследований на антифосфолипидные антитела.

В связи с этими данными проблема АФС остаётся одной из важнейших в медицине. Антифосфолипидный синдром характеризуется развитием тромбозов различной локализации и акушерскими осложнениями, которые могут быть первым симптомом заболевания. Акушерские осложнения у пациенток с АФС проявляются привычным невынашиванием беременности, преэклампсией, преждевременной отслойкой плаценты, плацентарной недостаточностью, внутриутробной задержкой роста плода.

На сегодняшний день основной терапией АФС являются низкие дозы аспирина и профилактические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НМГ), что улучшило исход беременности при акушерском АФС. К сожалению, эта комбинация не всегда эффективна, и беременности завершаются неудачами, несмотря на правильную стратификацию риска и адекватную скорректированную дозу препаратов. До 30% случаев акушерские осложнения реализуются несмотря на проводимую общепринятую терапию аспирином и НМГ.

Новые данные о патогенезе АФС подтвердили необходимость в дополнительных или альтернативных методах лечения при данном заболевании для улучшения акушерских результатов.

Одним из таких терапевтических вариантов является хорошо известный старый противомаларийный препарат гидроксихлорохин, иммуномодулятор, который уже давно используется ревматологами для лечения больных системной красной волчанкой.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Цель и задачи исследования сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Было проведено ретроспективное и проспективное исследование, включавшее 94 наблюдений. Ретроспективная часть исследования включала 53 пациенток с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом. Проспективная часть исследования состоит из 41 наблюдений у женщин с рефрактерным антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом. Строго учитывались критерии включения и исключения в исследование.

В исследовании использованы современные, высокотехнологичные лабораторные методы оценки состояния системы гемостаза, что делает полученные результаты сопоставимыми с международными данными. Все научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы, подкреплены результатами статистического анализа. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором, имеют как научное, так и практическое значение. Полученные в ходе исследования результаты позволили выработать практические рекомендации по ведению беременности и родов у пациенток с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом.

### **Достоверность и новизна полученных результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточной выборкой пациентов (53 наблюдения ретроспективной части и 41 наблюдений- проспективной части исследования). Использование современных методов исследования, применение статистических подходов, адекватных решаемой задаче, свидетельствуют о достоверности научных положений и выводов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием современного пакета программного обеспечения StatTech v. 1.2.0. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения,

проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (статистическая значимость устанавливалась с 95% доверительным интервалом ( $p < 0,05$ )). При сравнении относительных показателей использован расчет критерия Хи-квадрат Пирсона. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Работа выполнена в соответствии с дизайном исследования, представленным в методической части диссертационного исследования. Наблюдение за пациентками в рамках исследования осуществлялось с момента диагностики беременности (или при первичном обращении с подтвержденной беременностью) и на протяжении всего периода гестации, и выполнялось наблюдение в послеродовом периоде. На основании полученных результатов был предложен подход к ведению беременности у пациенток с рефрактерным антифосфолипидным синдромом.

Исследование позволило высказать новый взгляд на терапевтические подходы в ведении беременных с рефрактерным акушерским АФС.

Впервые в нашей стране проведено исследование по изучению эффективности гидроксихлорохина у беременных с первичным антифосфолипидным синдромом, рефрактерных к традиционной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, с учётом патогенетических механизмов развития АФС.

Исследование демонстрирует безопасность применения гидроксихлорохина во время беременности как для плода, так и для матери, и позволяет существенно снизить риск перинатальных осложнений.

Впервые проведена сравнительная характеристика новых альтернативных методов терапии и ведения женщин с циркуляцией антифосфолипидных антител, в частности изучение эффективности применения гидроксихлорохина.

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

Диссертационная работа Арсланбековой Мадины Османовны на тему: «Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом» характеризуется достаточной практической значимостью. Полученные результаты могут быть рекомендованы для использования при ведении беременности у пациенток с рефрактерным антифосфолипидным синдромом, как в амбулаторной практике, так и в акушерских стационарах. Полученные в ходе исследования данные были внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф.

Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Общая оценка содержания и структуры диссертации**

Диссертационная работа Арсланбековой М.О. написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями ВАК ГОСТ Р7.0.11-2011. Основной текстовый материал изложен на 158 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами: 36 таблиц, 24 рисунка. Список литературы включает 121 источник: 30 отечественных и 91 иностранных.

Цели и задачи сформулированы на основании подробного анализа зарубежной и отечественной литературы. Задачи соответствуют цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Все таблицы, рисунки, представленные в работе, информативны, имеют соответствующие комментарии. Автором проведен подробный анализ литературных источников, сопоставлены результаты исследований по соответствующей тематике. Во введении отражена актуальность диссертационного исследования, сформулированы задачи и цель работы. Приведена общая характеристика обследованных пациентов, дизайн исследования и использованные в работе методы обследования. Результаты исследования демонстрируют решение поставленных задач.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; из них 6 статей в научных изданиях, индексируемых Scopus.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

### **Заключение**

Диссертационная работа Арсланбековой Мадины Османовны на тему: «Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенным научно-

квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научной задачи по ведению беременности у пациенток с рефрактерным антифосфолипидным синдромом.

Диссертационная работа Арсланбековой Мадины Османовны на тему: «Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом» соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор Арсланбекова Мадина Османовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв составлен для предоставления в Диссертационный совет ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальный оппонент:

Директор ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры акушерства и гинекологии

ФУВ «МОНИКИ» им. М. Ф. Владимирского

В.А. Петрухин

«10» июня 2021г

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Петрухина Василия Алексеевича заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ МО Московский  
областной научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии,  
д.м.н., врач высшей категории



И.Г. Никольская

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а, тел.: +7 (495) 625-08-52, e-mail: <https://moniiag.ru>