



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.



«29» ноября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Бабаевой Нигяр Наби кызы «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.

Актуальность темы 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. 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 тромбоемболических (ВТЭ) осложнений во время беременности, родов и послеродового периода в мире разработаны различные модели/шкалы оценки риска по выявлению женщин с повышенным риском развития венозных тромбоемболий, 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), а также наличие клинических рекомендаций по ведению беременных с тромбозами, ВТЭО остаются ведущей причиной материнской смертности даже в экономически высоко развитых странах. Настоящее использование таких рекомендаций основано на экстраполяции небеременных женщин, которые биологически отличаются от беременных женщин. Существуют разногласия по поводу того, как клинические, социально-демографические факторы и образ жизни, факторы окружающей среды, а также перенесенные заболевания влияют на риск ВТЭО во время беременности, родов и послеродового периода. Специфическими факторами риска, связанными с беременностью в патогенезе ВТЭО могут быть преэклампсия, 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), поликистоз яичников (Gariani K, 2020), инсулинорезистентность (Aung NL, 2019), бесплодие и потери плода в анамнезе (Liang C, 2022), аутоиммунные заболевания (Tincani A, 2019), а также стресс (Bentur OS, 2018). Возможными новыми кандидатами, влияющими 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. 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 тромбоэмболия», 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 прогнозировать тромбоз не представляется возможным. Необходима дальнейшая модификация и дополнение существующих национальных и международных клинических рекомендаций по профилактике ВТЭО в акушерстве и гинекологии. Все это доказывает актуальность представленных исследований.

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

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 персонализированный 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.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби кызы, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение.

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

В соответствии с дизайном работы было обследовано 50 женщин с отягощенным акушерским анамнезом и венозными и артериальными тромбозами в анамнезе (основная группа исследования), из них выделена подгруппа 24 женщины, у которых тромбоз произошел во время беременности. Контрольную группу составили 40 здоровых беременных женщин.

Исследование показало, что помимо первоначальной оценки факторов риска ВТЭ, необходима их переоценка во втором, третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде. С целью улучшения существующих методов профилактики тромбозов и улучшения исходов беременности для матери и плода были изучены дополнительные факторы риска, в частности, полиморфизмы генов PAI-1, F2 Thr165Met как возможные новые кандидаты

на факторы риска тромбозов у беременных и родильниц. Оценка и контроль исследований, проведенных для выявления этиологического фактора развития тромбоза, позволила выработать соответствующую стратегию вторичной профилактики. Профилактическая антикоагулянтная терапия была подобрана индивидуально в зависимости от факторов риска, наличия тромбофилии, истории предыдущих беременностей и их исходов. Лучшие результаты в плане исходов беременности наблюдались у женщин, которые начинали антикоагулянтную тромбопрофилактику еще на этапе планирования беременности. Прием низких доз аспирина и препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) был рекомендован на этапе зачатия и продолжался после подтверждения беременности до появления первых признаков родов с отменой НМГ за 24 ч до предполагаемой даты родов.

Проведенное исследование позволило разработать принципы дородового консультирования и стратегию рационального ведения беременности у пациенток с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе, применение которых позволило улучшить акушерские и перинатальные исходы. Среди исходов беременностей на фоне предложенного алгоритма ведения статистически значимыми были увеличение частоты своевременных родов с рождением живого здорового ребенка на 70,4% (ОР 13.680, ДИ 95% 6.190-30.235, $p < 0.001$), снижение частоты потерь плода до срока беременности 10 недель на 46,8% (ОР 1.991, ДИ 95% 1.611-2.459, $p < 0.001$), потерь плода в сроках 10-20 недель на 17,6% (ОР 1.213, ДИ 95% 1.112-1.324, $p < 0.001$), антенатальной гибели плода после 20 недель на 7,3% (ОР 1.080, ДИ 1.005-1.161, $p = 0.002$), тяжелой преэклампсии на 4,6% (ОР 1.028, ДИ 95% 0.971-1.088, $p = 0.026$).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

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, клинико-инструментального исследования и скрининга на антифосфолипидные антитела и генетическую тромбофилию, свидетельствуют о решении поставленных задач.

Материалы исследования были подвергнуты статистическому анализу с использованием программы Statistica 13.3 Russian/English для Windows (StatSoft Inc., США). Переменные сравнивали с помощью методов параметрического и непараметрического анализа. Для проверки статистической значимости факторов использовали однофакторный дисперсионный анализ путем расчета точного критерия Фишера, значение которого менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, значение критерия Фишера $p > 0,05$ – об отсутствии различий. Сравнение относительных показателей производили с помощью показателей отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР).

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста и состоит из введения и 4 глав (первая глава - обзор литературы, вторая глава - материалы и методы исследования, третья глава - результаты собственного исследования и четвертая глава - обсуждение результатов), а также выводов, практических рекомендаций, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 11 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 120 библиографических источников отечественных и иностранных публикаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,

рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 5 из которых в научных изданиях, индексируемых SCOPUS.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследований используются в работе в Медицинском Женском Центре, родильном доме №32 (ГКБ им. С.П. Боткина Филиал №2), в Родильном доме №4 (филиал №1 ГКБ им. В.В. Виноградова), перинатальном центре ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова (клинические базы кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Сеченовского Университета), а также 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). Так же результаты работы могут быть рекомендованы для применения в клинической практике акушеров-гинекологов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: в выборе темы научной работы, определении цели и задач исследования, разработке дизайна, прохождении этического комитета, в научно-информационном поиске и лечебном процессе пациенток на всех этапах наблюдения. Автор самостоятельно проводил сбор материала, его анализ и статистическую обработку, обобщение полученных данных, формулировку выводов и практических рекомендаций, написание статей и всех глав

диссертации. Результаты были представлены автором на российских и международных конгрессах и конференциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби кызы «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе» является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новые решения актуальной научно-практической задачи в области акушерства и гинекологии по ранней диагностики рисков ВТЭО у беременных с высоким риском тромбозов и ишемических инсультов в анамнезе, что способствует снижению осложнений течения беременности и послеродового периода.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Бабаевой Нигяр Наби кызы полностью 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 №0692/Р от 06.06.2022 года предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Бабаевой Н.Н. на тему «Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе» обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, а Бабаева Нигяр Наби кызы достойна присвоения звания кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.

«25» ноября 2022 года (протокол № 34)

Рецензент:

Руководитель акушерского физиологического отделения,

ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук,
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
guzmoniiag@gmail.com

Шугинин Игорь Олегович

Подпись доктора медицинских наук, Шугинина Игоря Олеговича «заверяю»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«29» ноября 2022 года