

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

диссертацию Саидовой Мавзуны Исломуудиновны на тему «Профилактика повторных потерь беременности у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Актуальность исследования.** Наследственные тромбофилии в современной акушерской науке вызывают все больший интерес не только у исследователей, но и у практикующих врачей, так как знание ее взаимосвязи с акушерскими осложнениями определяет особенности диагностического и лечебного подхода к пациентам, являющимся ее носителями [М.Д. Андреева, 2015; Д.Л.Капанадзе,2014; Н.Ф. Кунешко, 2016; Т.Н. Гриневич, С.А. Ляников, 2016; М.Б.Игитова,2018; В.Г.Волков,2020]. На протяжении многих десятилетий генетические тромбофилии были связаны с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) во время беременности и в послеродовом периоде, а также с рецидивирующими выкидышами [Н.И. Любич., К.Т. Бобоев,2015;Т.Н.Гриневич, С.А. Ляников,2016].

Однако с недавнего времени, пристальное внимание ученых и клиницистов обращено к проблеме наследственной тромбофилии как компоненту цепи патологических процессов, ведущих к осложненному течению беременности. С современной точки зрения, тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов - синдрома потери плода, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии, повторных неудач экстракорпорального оплодотворения [Ф.Я. Гахраманлы, Ф.К. Алиева, 2012; Д.Л.Капанадзе,2014; Н.Ф. С. Дугалич, М. Петроньевич, А. Стефанович,2018; Н.Ф.Кунешко,2016;Т.Н.Гриневич,С.А.Ляников,2016; М.Б. Игитова,2018; В.Г.Волков,2020; И.М. Ордянц, 2021].

Установлено, что у женщин с наследственными тромбофилиями микротромбы в сосудистом ложе плаценты развиваются чаще, чем у женщин без тромбофилий [С.Франко, М.Уокер, Дж.Робертсон,2011].

Генетические тромбофилии группы высокого риска в существующих стандартах по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) как за рубежом, так и в нашей стране, относятся к очень высокому риску развития этих осложнений и рекомендуется проведение фармакотромбопрофилактики с самого начала гестации, включая 6 недель послеродового периода [Г.Х. Гайатт, С.Л. Норрис, С.Шульман и др.,2013;А.М. Фридман и др.,2014]. Следует отметить, что в стандартах по прегравидарной подготовке в нашей стране не отражены группы женщин фертильного возраста по выявлению генов тромбофилии и метаболизма фолатного цикла в прогнозировании неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Одним из важных направлений в изучении наследственной тромбофилии является исследование ее комбинированных форм, наличие которых существенно повышает риск развития тромбозов и осложнений беременности [Н.К. Дегемерзанова, З.Б. Ракишева и соавт, 2014].

Внедрение в современную генетику новых высокотехнологичных методов молекулярной диагностики существенно расширило понятие заболеваний, связанных с репродуктивной системой и позволило владеть информацией о генетической предрасположенности женщин с отягощенным акушерским анамнезом и выдвинуть гипотезу возможности раннего проведения коррекции нарушений гемостаза и метаболизма фолатного обмена, что будет способствовать снижению частоты и степени тяжести гестационных осложнений, перинатальной и материнской заболеваемости и смертности [М.Д. Андреева,2015; М.Т. Баратова, М.М. Файзырахманова, 2021]. В Таджикистане не проводилось целенаправленных работ по вышеуказанной проблеме.

Таким образом, диссертационное исследование Саидовой Мавзуны Исломудиновны, направленная на профилактику повторных потерь беременности у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов актуальна и значима для системы здравоохранения.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Саидовой М. И. обусловлена адекватной программой и объемом исследования, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение и выводы. Цель исследования сформулирована четко, соответствует названию диссертации и полностью раскрыта. Проведен анализ значительного количества отечественных и зарубежных публикаций, использованы источники доказательных исследований по изучаемой проблеме. Корректная последовательность поставленных 3 задач привела к достижению поставленной цели. Методы исследования современные, информативны и способны к комплексной эффективной диагностике. Объем исследований (60 беременных женщин с тромбофилией и нарушениями фолатного обмена, имеющие потери беременности и 30 беременные без репродуктивных потерь) достаточен для кандидатской диссертации и результаты являются репрезентативными. Автором проведено современное трудоемкое исследование, включающее клинико-anamnestический, анкетный, общеклинический, молекулярно-генетический, иммунологический, инструментальный и патоморфологический методы исследования. Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материалов диссертации. Статистические данные диссертационной работы соответствуют стандартам, предъявляемым к доказательной медицине, и обеспечивает достоверность полученных результатов. Научные положения, выносимые на защиту четко

сформулированы, обоснованы результатами и соответствуют поставленным задачам.

**Научная новизна исследования** заключается в том, что впервые в регионе путем комплексного подхода научно обосновано влияние тромбофилий в сочетании с нарушениями обмена фолатов на характер репродуктивных потерь. Автором выявлена частота и вид мутированных генов у беременных с тромбофилическим генезом потерь беременности и нарушениями обмена фолатов. Установлено, что у женщин с тромбофилическим генезом потерь беременности и нарушениями обмена фолатов течение беременности сопровождается дизадаптацией психоэмоционального равновесия с превалированием тревожного типа реагирования и гестационными осложнениями в виде патологии околоплодной среды, угрозы прерывания беременности, синдрома задержки развития плода и нарушениями кровотока в маточно-плацентарном кровотоке. Показано, что у беременных с тромбофилическим генезом потерь беременности и нарушениями обмена фолатов имеют место нарушения гемостаза в виде ранней гиперкоагуляции, повышением концентрации фибриногена, увеличением концентрации Д-димера и относительной тромбоцитопенией; гистологическое старение плацент характеризуются иволютивно-дистрофическими и циркуляторными нарушениями различной степени выраженности. Доказано, что патогенетически обоснованная терапия с учетом выявленных мутаций тромбофилий и нарушений обмена фолатов достоверно снижает процент повторных репродуктивных потерь и обеспечивает благоприятные материнские и перинатальные исходы.

### **Связь работы с проектами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа выполнена в рамках реализации «Национальной стратегии развития Республики Таджикистан на период до 2030 года», утвержденной Постановлением Правительства Республики Таджикистан № 414 от 30 сентября 2021 г. и научно-исследовательской темы НИР ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства,

гинекологии и перинатологии» «Прогнозирование, диагностика, лечение и профилактика осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия»

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации для науки и практики**

Результаты диссертационного исследования Саидовой М.И. следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных акушерских проблем в акушерстве и неонатологии. Наиболее важные результаты проведенного диссертационного исследования:

- у 85% женщин с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов имеют место репродуктивные потери;

- у более 1/3 родственников первой линии наблюдается высокий уровень отягощенного семейного сосудисто-тромботического уровня, у 18,3%- акушерского анамнеза;

- более 80% беременных имеют нарушение психоэмоционального равновесия с превалированием тревожного типа реагирования;

- у каждой третьей женщины с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов беременность сопровождается угрозой прерывания беременности, у каждой второй - имеет место патология околоплодной среды, у более 40% пациенток наблюдаются нарушение кровотока в маточно - плодово – плацентарном кровотоке, в каждом десятом случае -синдром задержки развития плода;

- у более 80% пациенток с репродуктивными потерями выявлена мультигенная форма тромбофилии (мутации серпарина (PAI-1) – в 66,6%

случаев, интегрин- $\alpha 2$  (ITGA2) - 53,3%, фибриногена ( FGB ) – 40%, проконвертина (F7) - 38, 3%;

- у женщин с репродуктивными потерями в 72% случаев выявлены нарушения генов метионин-синтаза-репродуктазы (MTRR), в 56,6% - метилтетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR и в 50%- метионин- синтазы (MTR);

- у более половины женщин с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов в гистологических исследованиях плацент обнаружено диссоциированное созревание и в более 70% случаев - иволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения в виде чередования неравномерного кровенаполнения микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов малокровия, полнокровия и тромбозов;

- у беременных женщины с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов доказана эффективность разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, применение которого позволило снизить количество самопроизвольных выкидышей в 7 раз (с 23,4 до 3,3%), преждевременных родов – более, чем в 2,5 раза (с 13 до 5%).

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационное исследование изложено на 147 страницах компьютерного текста, имеет традиционное построение, соответствующее требованиям ВАК РТ. Работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Иллюстрированный материал содержит 26 таблиц и 14 рисунков. Диссертация написана грамотным языком в научном стиле, текст диссертации четко структурирован по разделам, что облегчает восприятие. Работа построена методически правильно.

В разделе «Введение» диссертант обосновывает актуальность изучаемой проблемы, на основании которой четко представляется целесообразность проведения настоящего исследования, степень научной разработанности изучаемой проблемы, связь исследования с существующими программами, цель и задачи исследования, объект и предмет исследования, научную новизну, практическую значимость исследования, положения, выносимые на защиту. Выбор настоящего исследования аргументирован отсутствием целенаправленных исследований в стране по изучению потерь беременности у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов.

Глава 1 (Обзор литературы) представляет собой критический анализ 184 источников литературы (из отечественных - 89, зарубежных - 95), который позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования.

В обзор литературы включены все доступные авторитетные источники информации по данной теме, проанализированы как классические доктрины, так и результаты последних исследований, что, несомненно, приводит к четкому пониманию актуальности исследования, решенных и нерешенных вопросов по проблеме репродуктивных потерь у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов. Рассмотренные диссертантом современные медико-социальные проблемы репродуктивных потерь в мире, взгляды ученых о тромбофилиях в сочетании с нарушениями обмена фолатов как причины репродуктивных потерь и ознакомление читателя с высокоэффективными и безопасными методами коррекции профилактики акушерских осложнений при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов свидетельствует о глубоком знании диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы и вызывает научный интерес к поиску новых данных по указанным вопросам.

Глава 2 (Материал и методы исследования) включает дизайн исследования, критерии включения и исключения. Диссертантом проведено проспективное комплексное клинико-лабораторное обследование 90 беременных женщин,

наблюдавшихся в стационаре третьего уровня, ГУ»НИИАГиПТ». Основную группу составили 60 пациенток с репродуктивными потерями, у которых выявлены тромбофилии в сочетании с нарушением фолатного обмена, контрольной группой являлись 30 практически здоровые беременные. Объект и предмет исследования определены правильно.

В ходе исследования применены современные, апробированные и хорошо воспроизводимые методики, адекватные для решения поставленных в работе задач и способны к комплексной диагностике. Исследование включало современные, информативные и апробированные методики: клинико-anamnestический (изучение семейно-наследственного анамнеза относительно сосудисто-тромботических и акушерских осложнений у родственников первой линии родства), анкетный (изучение психоэмоционального статуса беременных с использованием опросника К.К.Яхина и Д.М. Меделевича), лабораторные (общеклинический (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, уровень Д-димера, ЭКГ), молекулярно - генетический анализ 8 генов, обусловленных тромбофилиями и 4 генов, контролирующих фолатный обмен), инструментальное (ультразвуковое исследование, включающее фетометрию, доплерометрию, оценку околоплодной среды и плаценты), патогистологическое исследование последа (органометрическое и гистоморфологическое).

Использованные препараты (ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярный гепарин, энокипарин натрия, метафолин) входят в основной список лекарственных средств (СОЛС). Все исследования автора научно обоснованы. Статистический анализ включает в себя комплекс математической статистики с использованием современных компьютерных технологий.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» содержит шесть разделов, освещающие основные результаты проведенных исследований. В разделах 3.1.-3.2. дана оценка соматического, репродуктивного и семейного



статуса у женщин с тромбофилиями и нарушениями обмена фолатов и психологического статуса у пациенток с потерями беременности в анамнезе. В последующих разделах 3.3. - 3.6. описаны результаты гемостазиологических исследований у изучаемой группы женщин, значения Д-Димера в каждом триместре беременности, фетометрические и доплерометрические изменения, свидетельствующие о нарушении кровотока в системе мать-плацента-плод, выявленные гестационные осложнения, исходы родов, состояние новорожденных, патоморфологические и гистологические изменения плацент.

Глава 4 является важной частью диссертационного исследования, в которой описаны результаты профилактических и лечебных мероприятий при тромбофилиях и нарушениях обмена фолатов. В разделах 4.1.-4.2. дана оценка эффективности комплексной патогенетической схемы лечения при различных видах сочетания тромбофилий и нарушений обмена фолатов, представлен алгоритм ведения беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе на фоне тромбофилий и нарушений фолатного обмена.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор подробно анализирует собственные результаты, сопоставляя их с данными других исследователей и делает выводы о перспективах дальнейших исследований. Представленный в этом разделе материал обобщает и связывает полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как обособленное и завершённое исследование.

Диссертация содержит 5 выводов, которые логично завершают анализ исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации (6) вытекают из представленного материала, хорошо обоснованы, сформулированы корректно и лаконично, и несомненно, будут полезны для применения в клинической практике акушер-гинекологами.

Материалы диссертации нашли отражение в 10 опубликованных работах, из которых 4 научные статьи входят в перечень рецензируемых

научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РТ, что является достаточным для отражения основных результатов работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Положения, выносимые диссертантом для публичной защиты, успешно апробированы на научных международных конференциях и VII съезде акушер-гинекологов Таджикистана (2022г), обсуждены на межклиническом заседании акушерского отдела и проблемной комиссии НИИ (2023г).

Автореферат составлен правильно, грамотно оформлен, полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям ВАК РТ.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

В качестве научной дискуссии хочется задать 2 вопроса соискателю, которые желательно пояснить:

1. Какие мероприятия в прегравидарном периоде Вы можете рекомендовать женщинам нашего региона с тромбофилическим генезом потерь беременности и фолатными нарушениями?
2. Какие методы предохранения от нежелательной беременности являются приемлемыми для женщин с тромбофилическим генезом потерь беременности и фолатными нарушениями с учетом их контрацептивного анамнеза?

### **Заключение**

Диссертация Саидовой Мавзуны Исломудиновны на тему «Профилактика повторных потерь беременности у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной задачи – определение тактики ведения беременности у женщин с

