

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Салимзода Зумрат Джамшед на тему «К патогенезу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и оптимизация ее профилактики», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология. – город Душанбе, 2025 год. – стр. 166

С развитием гемостазиологии, иммунологии стали изучаться ряд генетических факторов наследственной и приобретенной тромбофилий, а также нарушений фолатного обмена с наличием гипергомоцистенемии, как причин типичных акушерских осложнений [*Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018. Vol.298, № 4, А.Д. Макацария, 2019].

Ряд современных исследований указывает на то, что мутации генов системы гемостаза могут быть связаны с примерно двукратным риском выкидыша, преэклампсии и 4-8-кратным риском отслойки плаценты.

В этой связи актуален поиск новых причин и решений тяжелых акушерских осложнений, в частности преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

1. Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.

Представленная диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по шифру специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. I. Отрасль науки: медицинские науки. II. Формула специальности – Акушерство и гинекология. III. Область исследований – 3.1. Акушерство. Частота, факторы риска, особенности течения преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Подпункт 3.1.2. Медико-социальные аспекты, особенности клиники, исход родов, перинатальные исходы. 4.1. Клинико-лабораторная характеристика результатов обследованного контингента, определение содержания фолиевой кислоты и

гомоцистеина в крови пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты

2. **Актуальность темы исследования.** Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) является одним из наиболее серьёзных акушерских осложнений, представляя угрозу жизни матери и плода. ПОНРП характеризуется частичным или полным отделением плаценты от стенки матки до родов, что приводит к массивному кровотечению, гипоксии плода и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). В современных условиях, с увеличением числа беременных с сопутствующими заболеваниями, эта патология остаётся актуальной проблемой акушерской практики. Так, по данным некоторых исследователей при отслойке плаценты частота случаев материнской смертности может достигать 15%, а риск перинатальных потерь возрастает в 9-10 раз. На сегодняшний день доказана многофакторная этиология данной патологии и поиск основных причин создает возможность избежать грозных осложнений. В данном направлении актуальна представленная работа, в которой проведен поиск и анализ влияния фолатов и гомоцистеина на преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты.

Проведенная работа актуальна также в разрезе того, что в Республике Таджикистане лидирующая позиция в структуре материнской смертности принадлежит акушерским кровотечениям, в частности при ПОНРП и важным является выявление и устранение факторов риска при данной патологии.

3. **Степень научной новизны результатов диссертации и положений, выносимых на защиту,** заключается в том, что впервые проведён сравнительный анализ частоты ПОНРП в разные периоды — до и после внедрения Национального руководства по антенатальному уходу,

предусматривающего рекомендации по применению фолиевой кислоты (2000 и 2021 гг.). Установлено, что помимо профилактики пороков развития нервной трубки это способствовало уменьшению числа тяжёлых форм преждевременной отслойки плаценты. При этом прослеживается улучшение акушерских исходов, однако перинатальные показатели остаются неблагоприятными.

В ходе исследования определены вероятные факторы риска возникновения ПОНРП, к которым относятся сочетание анемии с тяжёлыми формами гипертензивных нарушений, а также расстройства фолатного обмена (изменение уровней фолиевой кислоты и гомоцистеина), рассматриваемые как возможные звенья патогенеза данного осложнения.

По итогам полученных данных предложен комплекс профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития ПОНРП.

4. Степень изученности научной темы. Анализ и обзор мировой литературы по данному вопросу свидетельствует о том, что продолжается попытка объяснения причин возникновения ПОНРП, в том числе и патогенеза этого грозного осложнения беременности. Но приведенные результаты исследований учёных весьма противоречивы и нет единого мнения в раскрытии этого вопроса. Говоря о влиянии нарушений фолатного обмена на развитие ПОНРП выявлено, что недостаточность фолатного цикла способствует накоплению промежуточного продукта метаболизма – гомоцистеина и увеличивает риск развития венозных и артериальных тромбозов. [S. H. Chaudhry et al., 2019; C. M. Nwogu et al., 2020). Также следует отметить, что в Таджикистане, под руководством академика С.Х. Хакимовой еще в 80-е годы прошлого века были проведены исследования, в которых представлены данные о роли фолиевой кислоты в генезе анемий различной этиологии и при ПОНРП.

Но все же на сегодняшний день нет полного понимания о системе гемостаза во время беременности при сочетании различных осложнений, когда в одном случае бывает хороший исход, а в идентичном - возникает патология. Профилактика данных состояний, диктует необходимость дальнейших исследований.

5. Объём и структура диссертации. Диссертация занимает 166 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела о материалах и методах исследования, трёх глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы. Работа содержит 69 таблиц и 19 рисунков. В библиографии приведено 158 источников: 65 на русском и 93 на иностранных языках.

Во введении на основании актуальности выбранной темы определена задача, объект и предмет исследования, научная новизна и показана практическая значимость полученных результатов. Представлены данные об этапах апробации работы, публикаций по теме диссертации и связи ее с НИР.

В главе 1, посвященной обзору литературы представлены данные по проблеме преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Приведены данные исследователей по частоте, факторам риска, классификации, этиопатогенезу и диагностике ПОНРП. Далее в подглаве приведены данные о роли фолиевой кислоты и гомоцистеина в этиологии акушерских осложнений.

Также представлены исследования, в которых выводы достаточно противоречивы. Показана обоснованность дальнейших исследований.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования, использованные в ходе выполнения исследований. В соответствии с целями и задачами исследования, анализу подвергнуты 183 беременные и роженицы, поступившие в Городской родильный дом №1 г. Душанбе в период 2019–2023 гг. по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Из них 66

пациенток обследованы проспективно, а 117 — ретроспективно. Применены критерии включения и исключения в группы исследования.

На ряду с общеклиническими проведены дополнительные исследования - исследование содержания фолиевой кислоты и гомоцистеина в крови, которые легли в основу работы.

Статистическая обработка полученного материала проведена с помощью прикладных статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., USA) и SPSS 24 (IBM Corp., USA).

В главе 3, которая посвящена собственно результатам исследований приведены данные. Так, при распределении показателя частоты ПОНРП по годам с 2019 г до 2023 г, прослеживается чёткая закономерность тенденции к увеличению, особенно в 2020 г – в разгар ковидного периода. В частности показано, что до и после внедрения рекомендаций по назначению фолиевой кислоты, происходило снижение случаев аномалий развития нервной трубки зародыша, но, параллельно снижалась частоты тяжелых форм преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Но, в целом за последние 5 анализируемых лет наблюдается вновь тенденция к учащению ПОНРП.

В работе показано, что ПОНРП наиболее часто встречается у повторнородящих, на втором месте многорожавшие и меньше всего – у первородящих. Это также является особенностью встречаемости отслойки плаценты.

Автор выявил сезонность данного патологического состояния, а также выявил тот факт, что это осложнение, преимущественно встречается у домохозяек. Хотя данное утверждение не несет настороженности – подавляющее большинство наших беременных – домохозяйки.

Предпринята попытка установить предполагаемые факторы риска, которые могли бы объяснить причину развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при беременности и в родах. Новых данных не выявлено, но подтверждены данные многих исследователей о

влиянии соматической и акушерской патологии на развитие ПОНРП – воспалительные заболевания мочеполовой системы, анемии, ряд акушерских осложнений – гипертензивные нарушения, многоводие, аномалии развития матки.

Анализ клинического течения преждевременной отслойки плаценты за последнее десятилетие показал, что значительно уменьшилось количество шоковых состояний, связанных с кровопотерей, а также снизилось количество случаев дистресса плода. Эти факты напрямую связаны с успешным внедрением элементов ЭПУ и своевременного начала экстренных мер.

Выявлено также закономерное изменение в лабораторных показателях, которые достоверно отличались от параметров группы сравнения, это касалось параметров свёртывающей системы.

Наибольший интерес вызвал тот фрагмент исследования, который посвящен **влиянию дефицита фолиевой кислоты на развитие ПОНРП**. С помощью регрессионного анализа с учётом наличия ПОНРП и дефицита фолиевой кислоты (только пациентки с уровнем фолиевой кислоты менее 3,0 нг/мл). Логистическая регрессия показала полную зависимость риска развития ПОНРП от дефицита фолиевой кислоты. Полученные значения Odds Ratio с 95% доверительным интервалом говорят о том, что риск развития ПОНРП статистически значимо высок.

Важный факт, что несмотря на профилактические дозы приёма фолиевой кислоты беременными, у 75,0% пациенток, поступивших с ПОНРП, был обнаружен дефицит фолиевой кислоты в крови, который сыграл немаловажную роль в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Это особенно было показательно при сочетании анемии и гипертензивных нарушений.

Анализ приведенных данных по влиянию уровня гомоцистеина на развитие ПОНРП представлен весьма скромными данными и не указана связь с другими возможными причинами. Так, при исследовании обмена фолиевой

кислоты определено влияние ее в сочетании с анемией, гипертензивными расстройствами и т.д. При исследовании гомоцистеина таких данных нет.

Что касается перинатальных исходов, показано, что при ПОНРП, особенно при полной ее форме, прогноз весьма неблагоприятен: каждый 5-й плод родился мёртвым, перинатальная смертность составила 300‰.

В главе 4 представлены данные по разработке комплекса мероприятий для профилактики развития ПОНРП

Предложено определение групп риска, назначение профилактических и увеличенных доз фолиевой кислоты на прегравидарном периоде, активное мониторирование и качественное антенатальное наблюдение.

На основании полученных результатов исследований составлена группа риска по возможному развитию ПОНРП и даны вышеназванные рекомендации антенатальному звену. По алгоритму тактики родоразрешения при ПОНРП думаю не следует давать рекомендаций, так как эти исследования не проведены в данной работе и не входили в цель и задачи.

В главе 5 представлено обсуждение полученных результатов и проведен сравнительный анализ собственных данных с данными различных ученых в этом направлении. Подтвержден факт, что имеются соматические заболевания, наличие которых способствует развитию ПОНРП.

Интересен факт анализа динамики частоты ПОНРО в постковидный период. Различные исследователи констатируют, что и беременность, и наличие COVID-19 инфекции по отдельности меняют гемостаз в сторону гиперкоагуляции, следовательно, течение беременности на фоне заболевания коронавирусной инфекцией значительно увеличивает частоту тромботических осложнений, в том числе таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Роль фолиевой кислоты при этих состояниях еще предстоит определять.

В целом в работе представлен анализ возможных причин, приводящих к отслойке плаценты и на основании анализа даны рекомендации.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

На основании проведенного исследования и полученных данных по определению содержания фолиевой кислоты в крови пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты показаны низкие его значения.

Предложен комплекс мероприятий и оптимизирована профилактика ПОНРП. Внедрение предложенных мер позволит в некоторых случаях предотвратить возникновение ПОНРП и связанных с ней материнских и перинатальных осложнений.

Экономическая значимость заключается в применении недорогих препаратов, которые наряду с профилактикой развития пороков нервной трубки снижают риск ПОНРП (фолиевая кислота).

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 20 печатных работ, в том числе 6 в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Выводы и практические рекомендации отражают основные положения диссертационной работы.

Автореферат диссертации составлен правильно и содержит основные материалы диссертации, соответствует требованиям Порядка присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267.

Несмотря на это, в диссертации имеются некоторые спорные, а также общеизвестные утверждения, среди которых можно выделить следующее:

1. Не понятно назначение определения гомоцистеина в алгоритме, тогда как в работе указано, что нет статистически достоверной корреляции его с уровнем фолиевой кислоты.
2. В работе нет данных собственных исследований по сравнительному анализу методов и техники родоразрешения. В связи с этим общеизвестные рекомендации при родоразрешении женщин с ПОНРП

не следует включать в рекомендации, так как там нет новых полученных данных.

По представленной диссертации в дискуссионном аспекте возникли следующие вопросы:

1. Проводился ли анализ среди пациенток с тем, чтобы выявить с какой недели они принимали фолиевую кислоту, учитывая, что нередко наблюдается поздний антенатальный охват?
2. Согласно национальным рекомендациям, фолиевая кислота назначается до 12 недель беременности. Какова связь приема препарата в эти сроки с ПОНРП в конце второго и в третьего периодов?
3. При анализе лабораторных данных обращает на себя внимание достоверное снижение тромбоцитов. В чем причина на Ваш взгляд? Связано ли это с дефицитом фолатов?
4. В продолжение вопроса №2 – как можно наладить вопросы прегравидарной подготовки на Ваш взгляд, если с этим связаны вопросы профилактики ПОНРП

Возникшие замечания и представленные вопросы не умаляют значимость и научную ценность работы.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Салимзода Зумрат Джамшед на тему «К патогенезу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и оптимизация ее профилактики», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология является новым, законченным, самостоятельным научно-исследовательским трудом, теоретическое и практическое значение которой можно квалифицировать как решение задачи, вносящей вклад в развитие практического здравоохранения в масштабах отрасли. По актуальности поставленной цели, объему, новизне, и научной значимости полученных

результатов, а также обоснованности разработанных автором рекомендаций, работа соответствует требованиям п. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267, предъявляемым к кандидатским диссертациям и ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доцент

« 18 » 04 2025г.

Кандидат медицинских наук,



Г. Т. Расулова

Адрес: 734025, Республика Таджикистан

Г. Душанбе, улица Завкибекова 8 блок 1 кв 11

Телефон оппонента: 992 918 61 04 09

e – mail: g_rasulova@list.ru

Подпись Г. Т. Расуловой заверяю

Начальник отдела кадров

НИИ акушерства, гинекологии

и перинатологии

МЗ и СЗН РТ



Т.Е. Мельникова

« 18 » 04 2025г.

Адрес учреждения: Республика Таджикистан, г. Душанбе

Ул. Мирзо-Турсун заде, 31

Таджикский НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии

Телефон учреждения: 992 2 21 36 56

e-mail: g_rasulova@list.ru