

УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности ректора
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
канд. мед. наук

Илья Леонидович Глуценко

« 24 » марта 2026 г.

24.03.2026 № 140-14/29
На _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Мухтаровой Мадины Мухтаровны на тему «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением», представленной к защите на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Тема исследования посвящена крайне интересной и актуальной междисциплинарной проблеме акушерства, гинекологии и эндокринологии – связи генетической и/или приобретенной тромбофилии с риском развития гестационных и венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с ожирением.

В последние годы ожирение приобрело форму мировой эпидемии, повышающей уровень заболеваемости и смертности от тромботических осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, венозные тромбоэмболии. Индекс массы тела более 30 кг/м² является хорошо известным фактором риска тромбозов и особенно предиктором развития инфаркта миокарда, независимым от пола, возраста и этнического происхождения. Эффективная профилактика и терапия тромбозов у пациентов с ожирением ограничена в связи с недостаточным пониманием патогенетических, протромботических механизмов и отсутствием

адекватной антикоагулянтной терапии у данной популяции больных. Ожирение приводит к развитию инсулинорезистентности, дислипидемии, нарушению регуляции артериального давления и повышению риска развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Среди множества метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, выделяют два основных механизма развития тромбозов – это хроническое воспаление и повреждение фибринолиза.

Значительную часть осложнений ожирения составляют тромбогенные состояния, обусловленные нарушением регуляции системы гемостаза. Именно эта биологическая многокомпонентная система, включающая взаимодействие стенки сосудов с клетками крови, свертывающей и фибринолитической системами, ответственна за возникновение сосудистых катастроф. Ожирение вносит значительный вклад в формирование жизнеугрожающих осложнений, в том числе и в формирование тромбогенных осложнений, и, как следствие, приводит к ранней инвалидизации трудоспособного населения, что увеличивает затраты на лечение, а также является причиной ранней смертности.

Циркуляция антифосфолипидных антител, скрытые генетически обусловленные тромбофилии предрасполагают не только к развитию макротромбозов, но и являются важнейшим триггером повреждения эндотелия, уменьшения противотромботического потенциала, нарушения тонуса сосудистой стенки, определяющих повышенную чувствительность к прокоагулянтным и провоспалительным стимулам и обуславливающих нарушение микроциркуляции. А на фоне ожирения и тромбофилии риск осложнений беременности повышается в десятки и сотни раз.

В настоящее время имеются клинические рекомендации Минздрава России «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия», регламентирующие профилактику тромботических событий у женщин с тромбофилиями, в том числе на фоне ожирения, но вклад и возможности проводимой антикоагулянтной терапии на исход беременности с позиции риска не тромботических осложнений остаётся не выясненным.

В связи с этим открываются новые перспективы в ведении беременности высокого риска и профилактике акушерских и тромботических осложнений у

данной популяции женщин.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы автором был проведен комплексный анализ клинико-анамнестических данных 252 беременных женщин фертильного возраста, которые соответствовали критериям включения и исключения. Были детально изучены данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, произведена оценка основных патологий, лабораторных и инструментальных исследований.

В работе изучены прогностические маркеры развития неблагоприятных перинатальных исходов, предложена прогностическая шкала риска, в которую вошли следующие показатели: возраст, ИМТ, личный и семейный анамнез по ВТЭО, 3 и более беременности в анамнезе, 3 и более выкидышей в анамнезе, ПЭ в анамнезе, способ зачатия, дефицит протеина С, протеина S, АТ III, 3 полиморфизма генов тромбофилии одновременно, ИЛ-1В выше нормы. Наиболее важным фактором риска развития осложнений беременности являлись ВТЭО вне беременности в анамнезе ($p = 0,01$; $\chi^2 = 4,9$; OR = 5,8, 95 % ДИ (1,3–26,8)), возраст 35 лет и более ($p = 0,0001$; $\chi^2 = 13,7$; OR = 3,95, 95 % ДИ (1,9–8,1)), 3 и более беременности в анамнезе ($p = 0,003$; $\chi^2 = 11,8$; OR = 3,7, 95 % ДИ (1,8–7,8)), 3 и более выкидышей ($p = 0,005$; $\chi^2 = 6,9$; OR = 2,7, 95 % ДИ (1,3–5,5)), наличие трех полиморфизмов генов-предикторов тромбофилии ($p = 0,00009$; $\chi^2 = 13,7$; OR = 8,9, 95 % ДИ (2,3–31,3)), ПЭ в анамнезе ($p = 0,01$; $\chi^2 = 5,05$; OR = 4,3, 95 % ДИ (1,3–14)); ИЛ-1В выше нормы ($p = 0,02$; $\chi^2 = 4,1$; OR = 5,6, 95 % ДИ (1,2–26,1)). Проверка диагностической предиктивной ценности полученной шкалы оценки риска была исследована с помощью ROC-анализа. Полученная ROC-кривая показала статистическую значимость и очень хорошую предиктивную ценность разработанной шкалы. Полученные данные подтверждаются результатами различных исследований, в которых как личный и семейный анамнез ВТЭО, так и поздний репродуктивный возраст женщины, выкидыши, преэклампсия в анамнезе, генетические тромбофилии являлись

значимыми факторами риска акушерских осложнений и ВТЭО во время текущей беременности.

На основании результатов многофакторной логистической регрессии было выполнено построение шкалы прогнозирования осложнений беременности у женщин с тромбофилией с использованием балльного эквивалента, который соответствовал отношению шансов по риску данного осложнения.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Впервые изучена распространенность генетических и приобретенных форм тромбофилии у беременных Республики Дагестан с ожирением, а также распространенность генетических форм тромбофилии у беременных различных этнических групп; определен уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6), лептина у беременных с сочетанием ожирения и тромбофилии в сравнении с физиологически протекающей беременностью; разработана прогностическая шкала риска осложнений и алгоритм ведения беременных женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением.

Показано, что одним из патогенетических звеньев развития акушерских осложнений при ожирении и тромбофилии у беременных женщин является повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6) и маркера жирового метаболизма – лептина. Провоспалительные цитокины быстро реагируют на повреждение тканей и являются пусковым механизмом для развития основных иммунных реакций, что обуславливает целесообразность их оценки в качестве диагностических маркеров заболевания, в том числе и риска развития тромбозов. Сегодня доказана тесная связь воспаления и тромбоза.

Повышенный уровень лептина стимулирует продукцию в плазме крови моноцитов, уровня фибриногена и РФМК, экспрессирующие тканевой фактор, создавая выраженный гиперкоагуляционный синдром, что вносит большой вклад в развитие сосудистых и тромбогенных осложнений, связанных с ожирением. Результаты исследования позволяют обосновать применение антитромботических средств в комплексном лечении больных с ожирением, а уровень лептина рекомендовать как ранний маркер метаболического компонента ожирения для выявления нарушений системы коагуляционного гемостаза и фибринолиза.

Воспалительное состояние, вызванное ожирением, также может привести к изменениям в лейкоцитах, эритроцитах, тромбоцитах, что в свою очередь увеличивает риск тромбообразования. Новизна предлагаемого решения подтверждена патентом на изобретение «Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии».

Практическая значимость заключается в предотвращении серьезных последствий, таких как тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен, которые являются жизнеугрожающими, имеют критическое значение, так как могут привести к летальному исходу, вызвать посттромботический синдром, а также риск повторных тромбозов. Оценка тромботического статуса пациентки, выявление групп риска крайне важны как для реальной клинической практики врачей акушер-гинекологов, так и для определения особенностей каждой пациентки с целью снижения риска венозных осложнений, смертности, инвалидизации и улучшения качества жизни.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Достоверность положений и выводов, полученных в ходе исследования, подтверждается репрезентативностью выборки и достаточным объемом наблюдений, использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработкой полученных данных и их математическим анализом. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логичны, так как вытекают из полученных результатов углубленного обследования женщин и отвечают поставленным цели задачам диссертационной работы. Важное значение имеют практические рекомендации, необходимость внедрения которых в клиническую практику не вызывает сомнений.

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствуют продуманный дизайн работы, анализ большого объема клинического материала, современные методы исследования, а также детальный анализ полученных данных с использованием методов статистической обработки, что позволило автору сформулировать научные положения и обоснованные

выводы, соответствующие поставленным задачам. Основные положения исследования доложены на всероссийских научно-практических конференциях с региональным и международным участием.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает поиск и разработку новых методов диагностики акушерских осложнений у пациенток группы высокого риска с тромбофилией и ожирением. Указанная область исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), а именно пункту 4 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

В своей диссертации Мухтарова М. М. представила значимые результаты и практические рекомендации в отношении риска развития акушерских осложнений у женщин с тромбофилией и ожирением. Практическая значимость проведенного исследования полностью определяется потенциалом широкого внедрения разработанного подхода в клиническую практику. Применение предложенной балльной методики оценки риска развития осложнений у женщин с тромбофилией и ожирением способствует своевременному выявлению пациенток группы высокого риска акушерских осложнений, изучению отдаленных последствий для матери, оценке влияния нарушений гемостаза и ожирения во время беременности на здоровье потомства, что позволяет организовать целенаправленное диспансерное наблюдение, реализовать профилактические меры и обеспечить раннюю диагностику и снижение частоты тромботических событий.

Внедрение в клиническую практику шкалы прогнозирования течения беременности и родов у женщин с сочетанием ожирения и тромбофилии

7
позволяет оптимизировать оказание медицинской помощи беременным женщинам. Разработанный способ объективизирует распределение беременных по группам риска и обосновывает показания к маршрутизации в стационары третьего уровня для оказания качественной и своевременной медицинской помощи. Предложенная шкала проста в использовании, не инвазивна, не требует затрат времени и доступна для врачей медицинских организаций первого уровня, способна обеспечить высокий уровень терапевтической эффективности и снизить расходы на лечение.

Результаты исследования расширяют представления об особенностях социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья, особенностей течения беременности у представительниц различных этнических групп Северо-Кавказской языковой семьи. Это позволяет разработать мероприятия по дифференцированной прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению пациенток групп риска осложнений беременности с учётом этнической составляющей и выявленных факторов риска.

Полученные результаты по оценке частоты встречаемости мутаций генов наследственной тромбофилии в этносах Дагестана позволяют внедрить ДНК-диагностику наследственной тромбофилии, тем самым обеспечить возможность персонализированного подхода, основанного на знании генетического профиля пациента, к предотвращению патологии беременности. Исследование спектра мутаций генов-предикторов тромбофилии в зависимости от этнической принадлежности пациенток позволит углубить понимание и систематизировать подходы к ведению таких пациенток врачами различных специальностей —кардиологами, терапевтами, гематологами и др.

Результаты представленной работы, выводы и практические рекомендации используются в практической деятельности врачей акушеров - гинекологов Республики Дагестан, а также внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС с курсом репродуктивной эндоскопии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенного исследования и разработанная шкала прогнозирования риска неблагоприятного перинатального исхода у женщин с тромбофилиями и ожирением внедрены в практическую деятельность отделений ГБУ МРД № 2 им. Р. А. Каримова и могут быть использованы в ежедневной клинической практике врачами акушер гинекологами, для подготовки программ обучения врачей, разработке информационных материалов и продолжения научных исследований (Акт о внедрении (использования) предложения № 25-1170 от 09.06.2025 «Шкала оценки риска развития осложнений беременности и алгоритм ведения беременных женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Существенных замечаний к диссертационной работе по содержанию нет, имеющиеся недостатки в её оформлении, отдельные опечатки и стилистические погрешности не оказывают влияния на качество диссертации и сделанные выводы, не носят принципиальный и критический характер и никак не ущемляют достоинства проведенной работы.

Однако при изучении работы выявлены некоторые вопросы уточняющего

характера, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Какова научная значимость исследования лептина у женщин с ожирением, если известно и описано в литературных источниках, что при ожирении уровень лептина повышается?

2. Как Вы трактуете тот факт, что основная масса тромбофилий у пациенток обеих групп была обусловлена практически только генетическими факторами, тогда как доля АФС составляла лишь от 1,4 % до 4,4 %?

3. Как Вы при дальнейшем наблюдении оценили, имеется ли улучшение исходов родов у женщин исследуемых групп при использовании в практике разработанной Вами шкалы прогнозирования риска развития осложнений беременности у женщин с сочетанием тромбофилии и ожирения?

4. Какова научная ценность именно для Вашей работы исследования спектра мутаций генов-предикторов тромбофилии в зависимости от этнической принадлежности пациенток?

Заключение

Диссертация Мухтаровой Мадины Мухтаровны «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи по выявлению клинико-лабораторных особенностей течения беременности и факторов риска развития акушерских осложнений у женщин с ожирением, генетическими и приобретёнными формами тромбофилии для обоснования подходов к прогнозированию неблагоприятных исходов гестации.

Диссертационная работа Мухтаровой М. М. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ

от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 25 марта 2026 г. протокол № 11.

Отзыв составил:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Handwritten signature

Макаров Константин Юрьевич

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091
тел+7(383)2223204
e-mail: rectorngmu@yandex.ru



Подпись д-ра мед. наук, профессора Макарова К. Ю. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор



М.Ф. Осипенко