

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский Университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России Озолини Людмилы Анатольевны на диссертационную работу Мухтаровой Мадины Мухтаровны «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Мухтаровой Мадины Мухтаровны на тему: «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением» посвящена комплексному изучению проблем свертывания крови и нарушению жирового обмена.

Генетические полиморфизмы системы гемостаза представляют значительный научный и клинический интерес как потенциальные модификаторы риска акушерских осложнений. Их взаимодействие с метаболическими нарушениями при ожирении требует комплексного изучения в контексте современного акушерства. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что у женщин с ожирением, составляющих около 40% беременных в развитых странах, частота акушерских и перинатальных осложнений возрастает многократно, по сравнению с популяцией без метаболических нарушений. Метаболические нарушения при ожирении (гиперинсулинемия, увеличение количества провоспалительных цитокинов) потенцируют экспрессию генов системы гемостаза, приводя к выраженным нарушениям в организме: гиперкоагуляции, гипофибринолизу и нарушению плацентации. Это клинически проявляется повышенной частотой преэклампсии, задержки роста плода, гестационного сахарного диабета, венозных тромбозов и неудачных исходов беременности, значительно влияя на

демографию в целом. При этом роль конкретных полиморфизмов в патогенезе этих состояний остаётся дискуссионной, что определяет актуальность их исследования.

Таким образом, тема и цель диссертационного исследования Мухтаровой М.М. являются актуальными и необходимыми для разработки новых принципов ведения беременности и родов у женщин с тромбофилией и ожирением, способствующих профилактике акушерских и перинатальных осложнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Мухтаровой Мадины Мухтаровны представляет собой оригинальное самостоятельное законченное исследование по сочетанной проблеме в современном акушерстве.

При структурировании проблемы тромбофилии и ожирения были выделены вопросы хорошо разработанные, дискуссионные и те, которые являются особенно проблемными, требующими первостепенного и наиболее интенсивного изучения. Результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, включающий анамнестический (анкетирование), статистический, клинический и ультразвуковой, применительно к проблематике диссертации.

Используемые принципы доказательной медицины подчеркивают высокий уровень доказательности, теоретическую и практическую значимость данного исследования. Рациональная организация всех разделов диссертационной работы, которая включает в себя выбор дизайна исследования, определение необходимого объема выборок, применение адекватного комплекса исследований, способствует обоснованности результатов и построенных на их основе выводов и рекомендаций.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты соискателей ученой степени кандидата наук. Получен патент по теме исследования, удостоенный золотой медали.

Достоверность и новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов в диссертационном исследовании Мухтаровой М.М. и сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений. Обработка включала описательную и вариационную статистику. Ввиду объема выборки и характера распределений применялись непараметрические критерии. Перед межгрупповым сравнением проверялось нормальное распределение данных. Поправка на множественность сравнений проводилась методом Бенжамини-Хохберга (FDR – false discovery rate) с помощью онлайн-калькулятора (<https://tools.carbocation.com/FDR>). Число пар сравнений определялось произведением числа маркеров и числа групп, сравниваемых с контрольной группой, что позволило решить поставленные задачи.

Дизайн исследования, выбор групп и методов сравнения соответствуют поставленным задачам и позволяют считать достоверными полученные результаты. Автор исчерпывающе описал дизайн диссертационного исследования, методики исследования, способы статистической обработки полученных данных, аргументированно обосновал необходимую величину выборок.

Впервые изучена распространенность генетических и приобретенных форм тромбофилии у беременных Республики Дагестан с повышенной массой тела, а также распространенность генетических форм тромбофилии у беременных

Республики Дагестан в этническом аспекте. Исследование в этнических популяциях Дагестана демонстрирует повышенную частоту *F5 Leiden*, достигающую 36% (при среднеевропейском показателе 1–4%), с выраженными межэтническими вариациями, что подтверждает значительную региональную специфичность распределения аллеля.

Впервые определен уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6), лептина у беременных с сочетанием ожирения и тромбофилии, что подтверждает наличие провоспалительного статуса, увеличивающего риск тромбоза, акушерских и перинатальных осложнений у обследуемого контингента женщин. Ключевым патогенетическим звеном выступает усиление прокоагулянтного и провоспалительного статуса за счёт адипоцитарной секреции цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1) и адипокинов (лептин), потенцирующих экспрессию изученных генов через активацию сигнальных путей.

Разработана шкала оценки риска развития осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением, что приводит к объективному прогнозированию вероятности перинатальной заболеваемости, смертности и позволяет разработать индивидуальный план ведения беременности для каждой пациентки.

Доказано, 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. Адипоцитарная дисфункция потенцирует экспрессию тромбофилических аллелей, приводя к гиперкоагуляции, гипофибринолизу и нарушению плацентации, что клинически проявляется значительным ростом частоты преэклампсии, венозных тромбозов, ГСД, задержки роста плода и др. неблагоприятных проявлений.

Новизна предлагаемого решения подтверждена патентом на изобретение RU № 2 751 415 «Способ прогнозирования течения беременности и родов у женщин с

сочетанием ожирения и тромбофилии», авторы: Мухтарова М.М., Абусуева З.А., опубликовано: 13.07.2021, Бюл. № 20.

Значение выводов и практических рекомендаций для науки и практики

На основании полученных результатов исследований разработаны критерии прогноза развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ожирением и тромбофилией. Создан комплекс научно-обоснованных практических рекомендаций по совершенствованию алгоритмов прогнозирования, ведения беременности и родов при сочетании тромбофилии и ожирения. Представлены практические рекомендации органам здравоохранения.

Предложен оригинальный методологический подход к ведению беременности и родов при генетической и приобретенной тромбофилии (АФС) в сочетании с ожирением. Доказана перспективность проведения дополнительного исследования беременным из группы риска, позволяющего на основе подсчетов баллов с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать развитие осложнений.

Представлен Акт о внедрении (использовании) предложения № 25-1170 «Шкала оценки риска развития осложнений и алгоритм ведения беременных женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением». Предложение внедрено и используется в ГБУ МРД №2 им. Р.А. Каримова и в женской консультации №4 г.Махачкалы.

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в лекционный курс и семинарские занятия кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационной работы могут использоваться в учебных процессах: направление подготовки (специальности) – 31.05.01 Лечебное дело, дисциплина

«Акушерство и гинекология»; направления подготовки (специальности) – 3.1.19 Эндокринология, 3.1.28. Гематология.

Оценка содержания диссертации и её завершенность

Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их анализ, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список условных обозначений, список использованной литературы. Список литературы включает 204 источника, в том числе 52 – отечественных и 152 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 17 рисунками.

Во **введении** четко определена актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, продемонстрирована научная новизна и практическая значимость работы, приведены основные положения, выносимые на защиту, подробно охарактеризована апробация результатов исследования, а также представлены сведения об опубликовании основных результатов исследования и возможностях внедрения их в практику.

Глава 1. Обзор литературы содержит достаточное количество современных данных, показывает высокий уровень эрудиции диссертанта, знание современных протоколов и правовых аспектов по изучаемой проблеме. В главе подробно рассмотрены генетические и врожденные тромбофилии, изложены проблемы профилактики тромботических осложнений во время гестационного процесса.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования. Автор исчерпывающе описал дизайн и методики исследования, способы статистической обработки полученных данных, аргументированно обосновал необходимую величину выборок. Под наблюдением на первом этапе находилось 252 женщины фертильного возраста, которые были поделены на 3 группы и группу условно здоровых женщин, которые составили группу контроля. На втором этапе под наблюдением находилось 70 женщин, которые были разделены на группы в

зависимости от наличия осложнений гестации. Был произведен анализ вероятных факторов риска осложнений беременности с целью создания способа прогнозирования степени риска развития осложнений беременности и родов у женщин с тромбофилией.

В главе 3 представлена клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациенток в зависимости от этнической принадлежности, где наиболее часто встречались даргинцы - 32,8% и лезгины -21,4%.

В главе 4 описано построение шкалы прогнозирования осложнений беременности у женщин с тромбофилией и ожирением с использованием балльного эквивалента, который соответствовал отношению шансов по риску данного осложнения. Прогнозирование выполнено на основании результатов многофакторной логистической регрессии. Полученные данные подтверждаются результатами различных исследований, в которых значимыми факторами риска акушерских осложнений и ВТЭО во время текущей беременности являлись: личный и семейный анамнез ВТЭО, поздний репродуктивный возраст женщины, выкидыши, ПЭ в анамнезе, генетические тромбофилии.

Глава 5. Обсуждение полученных результатов. Автор сравнивает свои результаты с данными других авторов и приходит к заключению, что проведенное исследование будет способствовать профилактике акушерских и тромботических осложнений у данного контингента больных. Вместе с тем, остались еще и нерешенные вопросы, требующие изучения для решения проблемы в целом.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования, отвечают его целям и задачам. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют основному содержанию диссертации.

Замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Диссертация Мухтаровой Мадины Мухтаровны написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология. Она представляет собой законченный научный труд, изложена логично и последовательно, материал представлен в научном стиле, доступным для понимания языком, иллюстрирован таблицами и рисунками. Основными достоинствами работы являются ее актуальность, глубокий анализ как данных литературы, так и собственных результатов. В целом работу оцениваю положительно, принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Когда Вы рекомендуете начинать профилактику венозных тромбозов у пациенток группы риска (с генетическими и приобретенными тромбофилиями и ожирением) и как долго её необходимо проводить?
2. Были ли у Ваших пациенток случаи возникновения венозных тромбозов?

Заключение

Диссертационная работа Мухтаровой Мадины Мухтаровны на тему: «Особенности гестационного процесса у женщин с генетическими и приобретенными формами тромбофилии и ожирением», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной лично автором, в которой решена практическая задача ведения беременности и родов при сочетании тромбофилии и ожирения, что способствует улучшению перинатальных исходов и снижению материнской заболеваемости и смертности. По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства №842 от 24.09.2013 г. с изменениями в редакциях

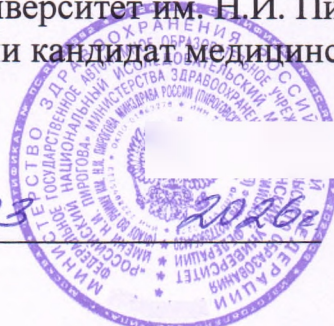
постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертант Мухтарова Мадина Мухтаровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский
Национальный исследовательский медицинский
Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор по специальности
3.1.4. Акушерство и гинекология

Озолина Людмила Анатольевна

Подпись д.м.н., профессора Л.А. Озолини «ЗАВЕРЯЮ»:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России кандидат медицинских наук, доцент



Дёмина Ольга Михайловна

« 05 »

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных, связанных с работой диссертационного совета.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 117513, г. Москва, ул. Островитянова д. 1, стр.6

Телефон: +7 (499) 464-03-03

Адрес электронной почты: info@pirogov-center.ru

Адрес сайта организации: rsmu@usmu.ru