

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Макария Александра Давидовича на диссертацию Багдасаровой Юлии Сергеевны: «Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Антифосфолипидные антитела (АФА) – семейство аутоантител, направленных против конформационных эпитопов плазменных белков, которые образуются в результате их взаимодействия с анионными фосфолипидами. В основе патогенеза осложнений при носительстве АФА лежит активация тромбоцитарного звена гемостаза, инактивация фибринолитических и антикоагулянтных факторов, эндотелиальная дисфункция. АФА нарушают работу системы гемостаза, участвуют в патогенезе тромбоцитопении, васкулопатии, влияет на течение беременности и приводит к различным осложнениям.

Основной мишенью АФА в случае акушерского антифосфолипидного синдрома (АФС) является плацента. АФА, фиксируясь на клеточных мембранах, приводят к активации процессов свертывания, нарушению процессов имплантации и инвазии трофобласта, нарушению образования

синцитиотрофобласта, снижают выработку гормонов (хорионического гонадотропина и прогестерона), нарушают механизмы ангиогенеза в эндометрии.

Спектр антифосфолипидных антител широк и не ограничивается классическими критериальными антителами (антитела к $\beta 2$ -гликопротеину, кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). Ряд исследований описывает значимый вклад некритериальных АФА в развитие гестационных осложнений, их клиническое значение изучено в меньшей степени по сравнению с критериальными АФА. Литературные данные о роли отдельных видов АФА в структуре патологии беременности представлены в ограниченном количестве и не систематизированы.

Ведение беременности при циркуляции АФА в крови представляет сложную задачу. Общепринятые подходы к профилактике осложнений беременности на сегодняшний день не разработаны, несмотря на активное изучение данной проблемы. Сложным аспектом ведения беременности является принятие решения о начале медикаментозного лечения, выборе методов и продолжительности терапии у женщин с носительством АФА при неполном АФС. На сегодняшний день не разработано четких рекомендаций в отношении тактики ведения пациенток с транзитным носительством АФА.

Все указанное выше делает научно-исследовательскую работу Ю.С. Багдасаровой актуальной и современной.

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

Научная новизна выполненного диссертационного исследования не вызывает сомнений. Впервые проведена оценка относительного риска развития осложнений у беременных с носительством АФА и показано, что при носительстве АФА повышаются риски развития плацентассоциированных осложнений как при циркуляции критериальных АФА, так

и при циркуляции некритериальных АФА по сравнению с АФА-отрицательными пациентками, риски венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений выше у беременных с носительством критериальных АФА по сравнению с АФА-отрицательными пациентками. В диссертационной работе впервые представлены рекомендации по выбору комплексной профилактики акушерских и венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством критериальных, а также некритериальных АФА, метода диагностики АФА.

Автором впервые показана эффективность включения в комплексную профилактику осложнений беременности при носительстве различных видов АФА внутривенных иммуноглобулинов, приводящая к снижению частоты осложнений беременности по сравнению с применением мембранного плазмафереза и при применении традиционной схемы антиагрегантной и антикоагулянтной профилактики. Так в группе пациенток, получающих внутривенные иммуноглобулины реже диагностировались такие осложнения как задержка роста плода, малый для гестационного возраста плод и гестационная артериальная гипертензия.

На основании полученных данных автор сформулировал практические рекомендации, в которых указывается необходимость пациенткам, имеющим в анамнезе невынашивание беременности, плацента-ассоциированные и венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения, проводить обследование на наличие антифосфолипидных антител в крови, как критериальных (антитела к бета2-гликопротеину, кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), так и некритериальных (антитела к протромбину, аннексину 5). При ведении беременности при носительстве АФА автором рекомендуется включать в комплексную профилактику гестационных осложнений с I триместра беременности профилактических доз низкомолекулярных гепаринов с учетом веса пациентки и низких доз ацетилсалициловой кислоты (100-150 мг) с целью снижения риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а также курсы внутривенных иммуноглобулинов в I и II триместрах (300 мл 5%

иммуноглобулина человека нормального с интервалом 2 дня в сроках 6-8, 12-14, 22-24 неделях). Для диагностики АФА автор рекомендует применение метода иммуноферментного анализа, обладающий более высокой диагностической точностью, чувствительностью, специфичностью по сравнению с мультиплексным лайн-дотом.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель и задачи исследования сформулированы четко и логично, соответствуют анализируемой проблеме в современном акушерстве. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации опираются на тщательно выполненный анализ полученных данных. Оценка результатов производилась на основе использования современных статистических методов обработки информационных данных, что позволяет считать результаты и выводы работы достоверными.

Таким образом, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Достоверность результатов данной работы подтверждаются достаточным количеством обследованных пациентов, использованием комплекса современных лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в сборе клинико-anamnestических данных, обработке и интерпретации полученных результатов исследования, апробации результатов, подготовке основных публикаций по теме выполненной работы.

Характеристика публикаций по теме диссертационной работы

Материалы диссертационной работы представлены в 4 опубликованных печатных работах, из них 2 публикации в научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, SCOPUS.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международных конференциях и конгрессах в виде 3х постерных докладов.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Полученные автором данные имеют существенное значение как для науки, так и для практической медицины. Результаты диссертационного исследования расширяют представления о патогенезе невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнениях при носительстве АФА.

Разработаны практические рекомендации по диагностике, профилактике невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством АФА.

Методы диагностики и терапии были применены в работе родового отделения СПб ГБУЗ «Родильного дома №6 им. проф. В.Ф. Снегирева», а также в Женской консультации №30 и Городском акушерском гематологическом центре при СПб ГБУЗ «Родильном доме № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева».

Общая оценка содержания и структуры диссертации

Объем диссертации составляет 170 страницы машинописного текста, иллюстрирована рисунками и таблицами. Текст диссертации написан в научном стиле. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК и включает в себя введение, обзор литературы, клиническую характеристику обследуемых женщин, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы.

Все таблицы и рисунки информативны, имеют соответствующие комментарии. Результаты исследования демонстрируют решение поставленных задач. Выводы и практические рекомендации соответствуют теме и содержанию диссертации.

В первой главе представлен обзор современной литературы по изучаемой теме. Глава написана хорошим литературным языком и представляет собой развернутый аналитический обзор современной литературы о роли АФА в развитии репродуктивных потерь, плацентарно-ассоциированных и венозных тромбозомболических осложнений. Проанализирована современная доказательная база по методам терапии и профилактики осложнений у беременных с носительством АФА, а также методам диагностики АФА.

Во второй главе представлена клиническая характеристика обследованных групп. На первом этапе обследованы 268 пациенток сотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, у которых проведен анализ рисков акушерских осложнений и выделены группы высокого риска. На втором этапе проведен анализ исходов и течения беременности 150 пациенток, которые были разделены на 3 группы: 1 группа (n=50) – получали курсы мембранного плазмафереза в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой, 2 группа (n=50) – получали курсы внутривенных иммуноглобулинов в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой, 3 группа (n=50) – получали только антиагрегантную и антикоагулянтную профилактику. Антиагрегантная профилактика проводилась низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (100-150 мг), антикоагулянтная профилактика проводилась в профилактических дозах низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия) с учетом веса пациентки. Курсы мембранного плазмафереза проводились в сроках 6-8, 12-14, 22-24 неделях беременности. Курс состоял из 4 сеансов с интервалом 1-2 дня, за 1 сеанс удалялось 30% общего объема циркулирующей плазмы. Курсы внутривенных иммуноглобулинов

проводились в аналогичные сроки беременности. Курс состоял из 3х инфузий 100 мл 5% иммуноглобулина человека нормального с интервалом 2 дня.

Подробно проведен анализ акушерско-гинекологического соматического анамнеза в исследуемых группах.

По результатам данной главы автор делает вывод о сопоставимости исследуемых групп, что дает возможность сравнения эффективности профилактики осложнений.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. На первом этапе исследования были рассчитаны шансы развития невынашивания беременности, плацента-ассоциированных и венозных тромбоэмболических осложнений при наличии различных видов АФА. Из описанного можно говорить о том, что носительство как критериальных, так и некритериальных антифосфолипидных антител ассоциируется с повышенным риском невынашивания I и II триместров беременности, а также плацента-ассоциированных осложнений (преэклампсии, задержки роста плода и малого для гестационного возраста плода). Риск венозных тромбоэмболических осложнений выше только у женщин с носительством критериальных АФА.

Далее был проведен анализ частоты плацента-ассоциированных осложнений в группах в зависимости от наличия полных критериев антифосфолипидного синдрома, по результатам которого было показано, что как при транзиторном носительстве АФА, так и при АФС частота осложнений беременности, встречается с одинаковой частотой, что требует проведение профилактики акушерских осложнений в обеих группах пациентов.

При оценке взаимосвязи между развитием плацента-ассоциированных осложнений и уровнем антифосфолипидных антител было получено, что при уровне антител к аннексину 5 равному 1,450 ЕД/мл и выше, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, определяется

наибольшая вероятность развития задержки роста плода с чувствительностью и специфичностью модели 90,0% и 51,5%, соответственно ($p = 0,043$).

Далее были оценены осложнения беременности у пациенток с носительством антифосфолипидных антител в зависимости от проведения различных видов профилактики. Было получено, что в группе пациенток, получающих только антиагрегантную и антикоагулянтную профилактику, наиболее часто встречались малый для гестационного возраста плод и задержка роста плода, умеренная преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия по сравнению с группами пациенток, получающих в дополнение курсы эфферентной терапии и внутривенных иммуноглобулинов. При сравнении 1 группы (получающие в дополнение курсы мембранного плазмафереза) и 2 группы (получающие в дополнение курсы внутривенных иммуноглобулинов) – в 1 группе наиболее чаще встречались малый для гестационного возраста плод и задержка роста плода, гестационная артериальная гипертензия, анемия и латентный дефицит железа, в группе 2 чаще встречался внутрипеченочный холестаз при беременности.

Был проведен анализ спектра антифосфолипидных антител в обследуемых группах и динамика их показателей после проведения профилактики. Была показана эффективность применения курсов мембранного плазмафереза и курсов внутривенных иммуноглобулинов с целью снижения титров АФА, что приводит к снижению риска развития гестационных осложнений, однако при применении внутривенных иммуноглобулинов была показана более значимая динамика снижения титров антител.

Автором был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между титрами различных видов антифосфолипидных аутоантител и показателями коагулограммы с целью оценки влияния АФА на систему гемостаза, по результатам которого показана множественная корреляционная взаимосвязь АФА с показателями системы гемостаза, характеризующуюся обратной

корреляционной взаимосвязью с активностью антитромбина III и прямой корреляционной взаимосвязью с уровнем фибриногена и Д-димера.

По оценке сравнительной характеристике диагностической точности применения двух методов диагностики обнаружения титров антифосфолипидных антител можно сделать вывод, что метод мультиплексного лайн-дота обладает более низкой диагностической точностью, чувствительностью, специфичностью, следовательно, для определения АФА рекомендовано применение стандартного иммуноферментного .

В четвертой главе представлен аналитический разбор полученных результатов собственного исследования с сопоставимостью их с известными данными литературы.

Диссертация содержит 5 выводов и 4 положения практических рекомендаций, каждый из которых логичен и грамотно обоснован.

Список литературы содержит 165 отечественных и зарубежных источников, оформление диссертации соответствует требованиям, предъявляемых к диссертациям ВАК.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний и вопросов к проведенному исследованию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Багдасаровой Юлии Сергеевны на тему «Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение научной задачи –

обоснование профилактики акушерских и венозных тромбозных осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

По актуальности, научной новизне, теоритической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Багдасаровой Юлии Сергеевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 г №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Багдасарова Юлия Сергеевна, заслуживает искомой ученой степени по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент
 академик РАН, доктор медицинских наук,
 профессор, заведующий кафедрой
 акушерства, гинекологии и перинатальной медицины
 Клинического института детского здоровья
 имени Н.Ф.Филатова
 Федерального государственного
 автономного образовательного учреждения
 высшего образования
 «Первый Московский государственный
 университет имени И.М. Сеченова»
 Министерства здравоохранения
 Российской Федерации



А.Д. Макацария

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования Первый Московский государственный университет
 имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
 Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7(499) 248-05-53

Электронная почта: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru