

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Николаевой Марии Геннадьевны о диссертационной работе Багдасаровой Юлии Сергеевны на тему: «Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Состояния, соответствующие Сиднейским критериям акушерской патологии без предшествующего тромбоза, известны как акушерский антифосфолипидный синдром (АФС), который является наиболее значимой причиной репродуктивных потерь и плацента-ассоциированных заболеваний. При этом, клинические проявления должны быть связаны со стойкой позитивностью на антифосфолипидные антитела (АФА). Согласно Сиднейским рекомендациям, в качестве критериальных биологических маркеров рассматривается обнаружение волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и/или антител к $\beta 2$ -гликопротеину-1. Именно ассоциация клинических и лабораторных критериев классифицируется как критериальный антифосфолипидный синдром, и только в данном случае рекомендовано проведение профилактических и лечебных мероприятий с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

При этом, в настоящее время, ряд исследователей выделяют когорту пациентов с так называемым некритериальным АФС, под которым понимают наличие клинических проявлений, соответствующих критериям классификации АФС, но в ассоциации с циркулирующей некритериальных АФА или критериальных АФА в низком титре; и циркуляцию как критериальных, так и некритериальных АФА, но без клинического анамнеза. Именно данная группа больных представляет для практических врачей серьезную клиническую задачу, обусловленную тем, что частота акушерских осложнений при некритериальном АФС мало отличается от таковых при соответствии всех критериев диагностики. При этом данные по проведению профилактических и лечебных мероприятий в данной когорте женщин не систематизированы и не имеют строгой доказательной базы.

Кроме того, до настоящего времени актуальны дебаты о лабораторных методах определения антифосфолипидных антител, так как несмотря на наличие международных рекомендаций, стандартизация результатов диагностики волчаночного антикоагулянта остается нерешенной проблемой.

Необходимо отметить, что несмотря на достаточную изученность вопроса влияния антифосфолипидных антител на особенности течения гестационного процесса и его неблагоприятные исходы, «белых пятен» по критериям диагностики и тактики лечения пациенток с критериальным и некритериальным АФС достаточно много.

Так, например, по мнению экспертов, наиболее перспективные на включение в диагностические лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома - антитела к протромбину - 1 и к аннексину 5, с учетом доказанности их ассоциации с развитием сосудистых и акушерских неблагоприятий. Однако обследование, как на прегравидарном, так и на гравидарном этапе, с целью диагностики их носительства не регламентировано ни одним сообществом.

Установлено, что «золотым стандартом» лечения пациенток с полными критериями АФС является применение низкомолекулярного гепарина и низких доз ацетилсалициловой кислоты с момента констатации беременности. Однако живорождение при данном подходе не превышает 80%, а дополнительные терапевтические подходы остаются предметом научных дискуссий. На сегодняшний день не разработано четких рекомендаций в отношении тактики ведения пациенток в случае отсутствия у них критериев полного антифосфолипидного синдрома.

Диссертационная работа Багдасаровой Юлии Сергеевны посвящена одному из самых дискуссионных вопросов, а именно решению задачи выбора персонализированного алгоритма профилактических мероприятий у пациенток с циркуляцией как критериальных, так и некритериальных АФА, что, безусловно, определяет актуальность исследования, цель которого - патогенетическое обоснование профилактики акушерских и венозных тромбозных осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Автором проведена комплексная оценка относительного риска невынашивания беременности, развития плацентарных и венозных тромбозных осложнений у беременных с носительством как критериальных, так и некритериальных антифосфолипидных антител. И на основании проведенного многофакторного анализа выделены группы женщин высокого риска по осложненному течению беременности.

В работе представлена структура и доказана взаимосвязь циркуляции критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител с клиническими вариантами акушерской и перинатальной патологии. При этом показано что

реализация акушерских осложнений ассоциирована с циркуляцией АФА в диапазоне референсных значений.

Ключевым этапом исследования является апробация и комплексная оценка эффективности патогенетической обоснованной комбинированной профилактики плацента-ассоциированных осложнений посредством использования внутривенных иммуноглобулинов в сочетании с НМГ, АСК и мембранного плазмафереза в сочетании с НМГ, АСК по сравнению с традиционной профилактикой НМГ и АСК. Доказана преимущественная эффективность применения внутривенных иммуноглобулинов с точки зрения снижения титров антифосфолипидных антител, частоты плацента-ассоциированных осложнений и живорождения.

Практическое значение диссертационного исследования

Практическую значимость имеет предложенный автором персонифицированный подход к патогенетически обоснованной профилактике венозных тромбозов и плацента-ассоциированных осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

Практический интерес представляет применение внутривенных иммуноглобулинов в сочетании со стандартной терапией низкомолекулярным гепарином и ацетилсалициловой кислотой. Комбинированная профилактика приводит к меньшему количеству рождений маловесных к сроку гестации новорожденных ($p=0,0002$) и детей с задержкой роста ($p=0,003$), а также к достоверному снижению частоты развития гестационной артериальной гипертензии ($p=0,0001$).

Получены полезные данные по приоритетному применению метода иммуноферментного анализа для диагностики циркуляции АФА, который в сравнение с методом мультиплексного лайн-дота имеет более высокую диагностическую точность, чувствительность и специфичность.

Внедрение предложенной патогенетически обоснованной профилактики венозных тромбозов и плацента-ассоциированных осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител в ряде родовспомогательных учреждений г. Санкт-Петербурга продемонстрировало клиническую эффективность, которая заключалась в отсутствии случаев тромбозов и плацента-ассоциированных осложнений; снижении числа случаев умеренной преэклампсии и уменьшении эпизодов развития задержки роста плода.

Обоснованность и достоверность результатов исследований

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов исследований и рекомендаций, не вызывает сомнений и обусловлена:

Во-первых – дизайном исследования и достаточным количеством объектов, включенных на каждом из этапов:

1 этап – 268 пациенток репродуктивного возраста с отягощенным акушерско-гинекологическим и тромботическим анамнезом, для определения частоты встречаемости циркуляции АФА и риска развития акушерских и тромбоэмболических осложнений при их выявлении;

2 этап – проспективное исследование с включением 150 пациенток с циркуляцией критериальных АФА и волчаночного антикоагулянта, а также некритериальных АФА для проведения апробации и комплексной оценки эффективности патогенетической обоснованной комбинированной профилактики плацента-ассоциированных осложнений

Во-вторых - избранные соискателем методы клинического, инструментального и лабораторного обследования современны, выполнены в специализированных учреждениях на сертифицированном оборудовании;

В-третьих - автором использованы соответствующие характеру распределения изучаемых признаков и величин методы статистического анализа, выполненные с помощью статистического пакета двух программ: Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) и StatTech v. 2.6.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Апробация и внедрение результатов в практику

Материалы диссертационной работы представлены на трех зарубежных конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 4 печатные работы, из них 2 научные статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией для публикации работ по представлению результатов научных исследований и цитируемых в базе SCOPUS.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу родового отделения СПб ГБУЗ «Родильного дома №6 им. проф. В.Ф. Снегирева», а также в работу городского акушерского гематологического центра при СПб ГБУЗ «Родильном доме №6 им. проф. В.Ф. Снегирева» и женской консультации №30 города Санкт-Петербурга.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Багдасаровой Юлии Сергеевны изложена на 170 страницах машинописного текста по общепринятому плану, состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 88 рисунками.

В разделе «Введение» автор достаточно аргументированно обосновал актуальность исследования, медицинскую значимость и приоритетные направления исследования. Пять задач конкретны, последовательны и логично вытекают из поставленной цели. «Положения, выносимые на защиту», а их три, последовательно отражают выявленные автором новые факты и закономерности.

В разделе «Материалы и методы» исследования диссертант дает объективное представление о дизайне исследования, отразил его этапы и применяемые методы обследования. Используемые соискателем диагностические методики многочисленны, современны и адекватны для решения поставленных задач. Статистическая обработка полученных результатов заслуживает отдельного внимания. Результаты представлены корректно, хорошо и доступно визуализированы. Несмотря на сложность и многогранность используемых методов статистической обработки читателю отчетливо понятны итоги представленного анализа. Корректное использование методов статистической обработки полученных данных позволяет считать сформированные выводы исследования достоверными и обоснованными.

Глава «Обзор литературы» написана хорошим русским языком, легко читается. По всем аспектам исследования автор представил глубокий анализ публикаций, позволяющий не только отразить актуальность, но глубоко погрузиться в тему диссертационной работы.

Вторая глава посвящена представлению клинической характеристике обследованных пациенток. Автор работы детально представляет данные об акушерском анамнезе пациенток групп исследования ретроспективного этапа и структуру носительства изучаемых антифосфолипидных антител. Представление пациенток проспективного этапа позволяет заключить, что сформированные группы для проведения апробации методов профилактики репрезентативны по соматической патологии и акушерско-гинекологическому анамнезу.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Фактический материал главы систематизирован, изложен логично, хорошо иллюстрирован. Автор доказательно демонстрирует, что циркуляция

антифосфолипидных антител значимо ассоциирована с развитием акушерских осложнений. При этом приводится портрет гестационных неудач для всех, представленных к анализу антифосфолипидных антител. Так, например, риск невынашивания беременности I и II триместров значимо выше при циркуляции антител к кардиолипину (OR=5,66, 95 % ДИ 2,41-6,90, $p<0,05$), а плацента-ассоциированных осложнений при циркуляции антител к протромбину (OR=4,58, 95 % ДИ 1,83-1,11-3,06, $p<0,05$) и к β 2-гликопротеину (OR=3,42, 95 % ДИ 1,89-4,97, $p<0,05$).

Также в главе представлены результаты апробации и комплексной оценки эффективности патогенетической обоснованной комбинированной профилактики плацента-ассоциированных осложнений посредством использования внутривенных иммуноглобулинов в сочетании с НМГ, АСК и мембранного плазмафереза в сочетании с НМГ, АСК по сравнению с традиционной профилактикой НМГ и АСК. Автором продемонстрировано, что дополнительное назначение внутривенного иммуноглобулина, позволяет значимо снизить уровень АФА в плазме крови в разные сроки гестации (к β 2-гликопротеину ($p=0,0005$), волчаночного антикоагулянта ($p<0,0001$), к аннексину 5 в сроках 6-8, 12-14, 22-24 недель ($p=0,009$, $p=0,005$, $p=0,005$ соответственно), к протромбину в 6-8 недель ($p=0,03$)) и, что логично, улучшить клинические исходы (малый для гестационного возраста плод ($p=0,0002$); задержка роста плода ($p=0,003$); гестационная артериальная гипертензия ($p=0,0001$)).

Кроме того, диссертант очень подробно проанализировал корреляционные связи со значимыми для гомеостаза показателями красной крови, маркерами функции печени, параметрами, характеризующими коагуляционное звено гемостаза и антикоагулянты с уровнем определяемых циркулирующих антифосфолипидных антител. Данный раздел работы крайне важен для практического акушерства, так как позволил выделить автору относительные ограничения для использования дополнительных методов профилактики: для проведения мембранного плазмафереза – пациентки с исходным железодефицитом, для использования внутривенных иммуноглобулинов – заболевания печени.

В четвертой главе «Обсуждение» соискатель проводит подробный сравнительный анализ полученных результатов и сопоставляет их с литературными данными, подводит итоги исследования. Глава написана в классическом научном стиле и логично интерпретирует полученные результаты.

«Выводы» соответствуют задачам проведенного исследования, и свидетельствуют о том, что соискатель полностью справился с поставленной целью.

«Практические рекомендации» основаны на результатах исследования, полученных автором. Однако внедрение в практику комплексной профилактики плацента-ассоциированных осложнений гестации с использованием внутривенных иммуноглобулинов, можно рассматривать только как перспективу.

Список литературы и оформление соответствует действующим правилам и ГОСТу.

Автореферат написан согласно требованиям ВАК Минобрнауки РФ и отражает основные направления исследования и полученные результаты.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. Однако в ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Скажите, пожалуйста, в анализируемой когорте пациенток Вы исследовали некритериальные клинические проявления АФС, такие как сетчатое ливедо, поражение клапанов сердца, почечные и неврологические проявления?
2. Уважаемая Юлия Сергеевна, как известно у 70% пациенток с акушерским антифосфолипидным синдромом, в последующем реализуются тромботические события. Скажите, пожалуйста, как долго пациентки, представленные в Вашей работе, получали после родоразрешения анти тромботическую терапию и были ли зарегистрированы у них тромбозы в послеродовом периоде.

Предложенные вопросы, возникшие в ходе рецензирования работы, ни в коей мере не умоляют значимости и достоинств проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Багдасаровой Юлии Сергеевны на тему «Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной задачи для современного акушерства и гинекологии – профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная

