

## Сведения о результатах публичной защиты

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной Багдасаровой Юлией Сергеевной на тему: «Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Решением объединенного диссертационного совета 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.12.2022г., протокол №16, Багдасаровой Юлии Сергеевне присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Присутствовало 15 членов диссертационного совета, все по специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология (из 22 человек, входящих в состав совета).

| № п/п | Фамилия, Имя, Отчество                         | Ученая степень, ученое звание         | Ученая степень, шифр специальности в совете |
|-------|--|---------------------------------------|---|
| 1     | Беженарь Виталий Федорович<br>(председатель)   | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 2     | Рухляда Николай Николаевич                     | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 3     | Молчанов Олег Леонидович<br>(ученый секретарь) | доктор медицинских наук,<br>доцент    | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 4     | Аракелян Бюзанд Вазгенович                     | доктор медицинских наук,<br>доцент    | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 5     | Дубровина Светлана Олеговна                    | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 6     | Дрыгин Алексей Никанорович                     | доктор медицинских наук,              | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 7     | Зайнулина Марина Сабировна                     | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 8     | Калугина Алла Станиславовна                    | доктор медицинских наук,<br>доцент    | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 9     | Коршунов Михаил Юрьевич                        | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 10    | Линде Виктор Анатольевич                       | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 11    | Михайлов Антон Валерьевич                      | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 12    | Новикова Валерия Павловна                      | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 13    | Павлова Наталия Григорьевна                    | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 14    | Татарова Нина Александровна                    | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |
| 15    | Ульрих Елена Александровна                     | доктор медицинских наук,<br>профессор | 3.1.4. Акушерство и гинекология             |

Результаты голосования: за – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ  
ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 14 декабря 2022 г. № 16

о присуждении Багдасаровой Юлии Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 07.09.2022 г., протокол № 11 объединенным диссертационным советом 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8), приказ №17/ нк от 24.01.2017 г).

Соискатель Багдасарова Юлия Сергеевна, 27.06.1990 года рождения.

В 2014 году закончила обучение на лечебном факультете ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России «лечебное дело».

В период подготовки диссертации соискатель Багдасарова Юлия Сергеевна была прикреплена для выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программы аспирантуры в ФГБОУ ВО

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» с 2019 по 2022 гг.

В 2017 году прошла профессиональную переподготовку по специальности «Ультразвуковая диагностика».

В 2018 году прошла профессиональную переподготовку по специальности «Трансфузиология».

С 2017 года работает врачом акушером-гинекологом в акушерском отделении патологии беременности, по внутреннему совместительству в должности врача ультразвуковой диагностики в отделении ультразвуковой диагностики, в должности врача-трансфузиолога в отделении гематологии и трансфузиологии в СПб ГБУЗ «Родильный дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева».

Диссертация выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Зайнулина Марина Сабировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева».

Официальные оппоненты:

Макацария Александр Давидович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Николаева Мария Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии».

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» в своем положительном заключении, подписанном Чечневой М.А., доктором медицинских наук, руководителем отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО указала что, диссертационная работа Багдасаровой Юлии Сергеевны на тему: «Дифференцированный подход к профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой патогенетически обоснована и персонифицирована профилактика акушерских и венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Багдасаровой Юлии Сергеевны полностью соответствует требованиям пунктам 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2019 г. № 748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор Багдасарова Ю.С., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Багдасаровой Юлии Сергеевны на тему «Дифференцированный подход к

профилактике осложнений беременности при носительстве антифосфолипидных антител» обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», протокол № 24 от «27» сентября 2022 года.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы, из них 2 опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Д.Р. Еремеева, М.С. Зайнулина, Ю.С. Долгова, Р.А. Шахалиев, О.А. Сильванович, Л.А. Павлова. Использование плазмафереза в лечении пациенток с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе и наличием антифосфолипидных антител // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – №1. – С. 22-31.

В статье авторами показано, что при применении плазмафереза в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и низкомолекулярными гепаринами, позволило добиться высокого процента благоприятных исходов беременности. Авторский вклад 5/10 .

2. Ю.С. Долгова, Д.Р. Еремеева, М.С. Зайнулина. Риски репродуктивных потерь и плацента-опосредованных осложнений беременности у женщин с носительством антифосфолипидных антител // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 14. - № 6. – С. 592-601.

В статье авторами установлено, что четкое определение отношения шансов развития неблагоприятных исходов беременности при различных субтипах АФА позволит выделить группы риска и разработать алгоритм профилактики для предупреждения осложнений беременности и перинатальных потерь. Авторский вклад 8/10.

На автореферат поступили отзывы от:

1. Мозговой Елены Витальевны – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-

исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта»;

2. Ниаури Дарико Александровны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета;

3. Харкевич Ольги Николаевны - доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается п.22, п.24 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *установлено*, что имеется патогенетическая взаимосвязь между носительством критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител (АФА) с риском невынашивания I и II триместров беременности, плацента-ассоциированных осложнений (задержки роста плода, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензией), а также риском венозных тромбоэмболических осложнений, на основании чего проведено обоснование необходимости профилактики венозных тромбоэмболических и плацента-ассоциированных осложнений у беременных с носительством АФА;

– *показано*, что относительный риск невынашивания беременности I и II триместров значимо выше как при носительстве критериальных, так и некритериальных АФА по сравнению с АФА-отрицательными женщинами (при носительстве антител к бета2-гликопротеину (OR=2,16, 95 % ДИ 1,30-3,07,  $p<0,05$ ), кардиолипину (OR=5,66, 95 % ДИ 2,41-6,90,  $p<0,05$ ), протромбину (OR=3,26, 95 % ДИ 2,01-4,52,  $p<0,05$ ), аннексину 5 (OR=2,10, 95 % ДИ 1,25-3,46,  $p<0,05$ );

– *выявлено*, что относительный риск развития плацента-ассоциированных осложнений при носительстве критериальных и некритериальных АФА значимо выше при сравнении с АФА-отрицательными женщинами (относительный риск задержки роста плода при носительстве антител к протромбину (OR=1,65, 95 % ДИ 1,00-3,00,  $p<0,05$ ), преэклампсии при носительстве антител к бета2-гликопротеину (OR=3,42, 95 % ДИ 1,89-4,97,  $p<0,05$ ), аннексину 5 (OR=1,89, 95 % ДИ 1,15-3,07,  $p<0,05$ ), волчаночного антикоагулянта (OR=2,15, 95 % ДИ 1,28-3,92,  $p<0,05$ ));

– *установлено*, что относительный риск венозных тромбоэмболических осложнений при беременности значимо выше при носительстве критериальных антител по сравнению с АФА-отрицательными женщинами (при носительстве антител к бета2-гликопротеину (OR=2,52, 95 % ДИ 1,36-4,85,  $p<0,05$ ), кардиолипину (OR=4,58, 95 % ДИ 1,47-5,89,  $p<0,05$ ), волчаночного антикоагулянта (OR=2,58, 95 % ДИ 1,56-4,74,  $p<0,05$ ));

– *выявлено*, что плацента-ассоциированные осложнения встречаются с одинаковой частотой как при носительстве АФА, так и при полных критериях антифосфолипидного синдрома (АФС), значимо чаще выявлены нарушения гемодинамики в маточных артериях во втором триместре ( $p=0,017$ ) у беременных с АФС по сравнению с носительством АФА;

– *показано*, что применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) у женщин с носительством АФА эффективно во всех случаях с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений; применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в сочетании с НМГ и АСК по сравнению с применением мембранного плазмафереза в сочетании с НМГ и АСК и применением только НМГ и АСК было значимо более эффективно в отношении снижения рисков развития плацента-ассоциированных осложнений: значимо реже выявлены задержка роста плода ( $p_{1,2} = 0,024$ ,  $p_{2,3} = 0,003$ ), гестационная артериальная гипертензия ( $p_{1,2} = 0,0008$ ,  $p_{2,3} < 0,0001$ ), при применении мембранного плазмафереза в сочетании с НМГ, АСК по сравнению с применением ВВИГ в сочетании с НМГ, АСК значимо реже

выявлялся внутрипеченочный холестаза ( $p_{1,2} = 0,013$ ), но чаще определялись анемия ( $p_{1,2} < 0,0001$ ) и латентный дефицит железа ( $p_{1,2} < 0,0001$ );

– *установлено*, что применение курсов ВВИГ по сравнению с применением курсов мембранного плазмафереза приводило к более значимому снижению уровня АФА: снижение уровня антител к бета2-гликопротеину ( $p=0,0005$ ), волчаночного антикоагулянта ( $p < 0,0001$ ), антител к аннексину 5 в сроках 6-8, 12-14, 22-24 недель ( $p=0,009$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,005$  соответственно), антител к протромбину в 6-8 недель ( $p=0,03$ ); содержание Д-димеров во II триместре беременности было значимо ниже в группе, получающих курсы ВВИГ, по сравнению с группой, получающих курсы мембранного плазмафереза;

– *выявлено*, что у пациенток с циркулирующей АФА имеется корреляционная взаимосвязь между АФА и показателями системы гемостаза: обратная корреляционная взаимосвязь между активностью антитромбина III и антителами к протромбину ( $r=-0,29$ ), АЧТВ и антителами к бета2-гликопротеину ( $r=-0,32$ ), антителами к кардиолипину ( $r=-0,29$ ); прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием фибриногена и волчаночным антикоагулянтом ( $r=0,24$ ), антителами к бета2-гликопротеину ( $r=0,37$ ), антителами к кардиолипину ( $r=0,25$ ), маркерами активации внутрисосудистого свертывания крови (Д-димеры) и волчаночным антикоагулянтом ( $r=0,34$ ), антителами к кардиолипину ( $r=0,32$ );

– *установлено*, 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 (чувствительность 90,0% и специфичность 51,5%), соответственно ( $p = 0,043$ ).

Теоретическая значимость исследования обоснована следующим:

- доказана патогенетическая взаимосвязь между носительством критериальных и некритериальных АФА с риском невынашивания I и II триместров беременности, плацента-ассоциированных осложнений (задержки роста плода, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензией);



- доказана патогенетическая взаимосвязь между носительством критериальных АФА с риском венозных тромбоэмболических осложнений;

- проведено патогенетическое обоснование необходимости профилактики венозных тромбоэмболических и плацента-ассоциированных осложнений у беременных с носительством АФА;

- доказана эффективность применения ВВИГ в составе комплексной профилактики плацента-ассоциированных осложнений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что полученные в результате исследования теоретические и практические данные внедрены в работу 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».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

*предложенные выводы построены* на проверяемых фактах, которые согласуются с описанными ранее и опубликованными данными по рассматриваемому вопросу;

*идея научной работы* базируется на анализе существующей практики и обобщении передового опыта по рассматриваемой проблеме; анализе данных отечественной и зарубежной профильной литературы, а также собственной клинической практики, основана на важности и актуальности снижения частоты осложнений беременности при носительстве АФА;

*проведен* сравнительный анализ полученных автором данных с результатами, представленными в научной литературе по изучаемой теме;

*применены* современные методы сбора и обработки исходной информации с достаточным объемом наблюдений (обследованы 268 пациентов на первом этапе и 150 пациентов на втором этапе), обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистической обработки результатов.

Сравнение результатов, полученных автором, и данных по рассматриваемой теме, опубликованных в научной литературе, не выявило противоречий с мировым практическим опытом.

В работе использованы и четко сформулированы задачи исследования, применены современные методы обследования пациентов и методики статистической обработки полученных цифровых данных, что позволяет считать результаты достоверными, а выводы и практические рекомендации научно обоснованными.

Личный вклад соискателя Багдасаровой Юлии Сергеевны состоит в непосредственном участии в сборе клинико-анамнестических данных, обработке и интерпретации полученных результатов исследования, формировании базы данных пациентов, анализе российских и зарубежных публикаций по теме диссертации, выполнении методов эфферентной терапии. Проведен статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы. Соискателем подготовлены основные публикации по теме исследования, текст диссертации и автореферата.

Диссертация решает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, четко сформулированными целью и задачами, обоснованностью выводов и практических рекомендаций.

При проверке текста диссертации и анализе опубликованных работ, в которых изложены основные научные результаты труда, научной недобросовестности, основанной на заимствованиях, не выявлено.

В ходе защиты критических замечаний не поступало.

На заседании 14.12.2022 г. диссертационный совет пришёл к выводу, что диссертация Багдасаровой Ю.С. представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положением о порядке присуждения ученых степеней», от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168, и принял решение присудить Багдасаровой

Юлии Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. акушерство и гинекология за решение научной задачи по патогенетическому обоснованию профилактики акушерских и венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с носительством антифосфолипидных антител.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, все по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета,



д.м.н., профессор

Беженарь Виталий Федорович

Ученый секретарь

диссертационного совета,



Молчанов Олег Леонидович

д.м.н.

14.12.22 г.