

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Пановой Ирины Александровны на диссертационную работу Карапетян Анны Овиковны на тему «Прогнозирование осложнений беременности (презклампсии, преждевременных родов) на основе определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Карапетян Анны Овиковны посвящена актуальным проблемам современного акушерства – презклампсии и преждевременным родам. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению этиологии, патогенеза, а также способам прогнозирования и профилактики, частота развития данных осложнений не имеет тенденции к снижению. Презклампсия и преждевременные роды на сегодняшний день являются одним из основных причин неблагоприятных исходов для матери и плода. Таким образом, важное значение имеет определение группы высокого риска развития представленных осложнений беременности для более тщательного мониторинга и раннего начала профилактики.

Презклампсия и преждевременные роды входят в группу «больших акушерских синдромов», основным механизмом развития которых является нарушение инвазии трофобласта и развитие дисфункции плаенты. Перспективным маркером плаентарной дисфункции, характеризующим степень апоптоза и некроза клеток трофобласта, является внеклеточная ДНК плода. В настоящее время в ряде исследований проведено изучение содержания внеклеточной ДНК плода в материнской крови при презклампсии и преждевременных родах, отмечены высокие концентрации при манифестных формах заболевания и корреляция со степенью тяжести. Однако результаты исследований концентрации ДНК плода как прогностического маркера противоречивые, что обусловлено использованием разных маркеров ДНК плода, влиянием материнских и плодовых факторов, отсутствием данных о диапазоне нормальных значений в динамике неосложненной беременности.

В связи с вышеизложенным, поиск потенциальных маркеров презклампсии и преждевременных родов в настоящее время является актуальным, а изучение внеклеточной ДНК плода в качестве данного маркера с использованием метода, не подверженного влиянию других факторов, с учетом изменений параметра в течение неосложненной

беременности представляет большой научный и практический интерес. Таким образом, данная диссертационная работа актуальна. Цель исследования четко сформулирована, из цели логично вытекают задачи исследования.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование выполнено в полном объеме и представляется достаточным для получения достоверных данных, а методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования. В данной работе автор использовал комплекс современных методов исследования. Автором четко и лаконично сформулирована цель исследования. Решение поставленных задач проводилось на современном доказательном уровне. Статистическая обработка полученных результатов, выполненная с использованием современных методов позволила получить точные и достоверные результаты исследования и выводы. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, изложенным в диссертации. Полученные достоверные результаты, после глубокого анализа и статистической обработки составили основу выносимых на защиту научных положений и выводов. Практические рекомендации четко обоснованы результатами проведенных исследований и могут быть внедрены в работу женских консультаций, акушерских стационаров.

3. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в работе, определяется значительным объемом проведенных исследований с использованием современных, высокотехнологичных лабораторных и статистических методов. Достоверность основных научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы обоснована значительным объемом фактического материала. В работе представлены результаты обследования и исход родов у 580 пациенток.

Крайне интересным с научной точки зрения является изучение изменение содержания внеклеточной плодовой, материнской и общей ДНК в крови женщины с ранних сроков неосложненной беременности, а также при развитии преэклампсии и преждевременных родов. Выявлено отсутствие влияния на концентрацию внеклеточной ДНК таких факторов, как возраст, ИМТ женщины, паритет родов, пол, масса и длина тела новорожденного, масса плаценты.

Причем, продемонстрированы разнонаправленные изменения концентрации внеклеточной общей ДНК и ее фракций в зависимости от характера осложнений беременности. У женщин с преэкламсией концентрация внеклеточной общей ДНК и ее фракций значительно повышена по сравнению с неосложненным течением беременности на протяжении всех триместров беременности; при этом ее уровень значительно возрастает только во второй половине беременности. У женщин с преждевременными родами содержание внеклеточной ДНК и фракций достоверно выше по сравнению с неосложненным течением беременности только в конце первого триместра. Также отмечено, что значительное увеличение содержания внеклеточной ДНК плода характерно для преждевременных родов с преждевременным разрывом плодных оболочек и не наблюдается в случае преждевременных родов со спонтанным началом родовой деятельности при интактных оболочках. Определено, что у женщин с преэкламсией содержание внеклеточной ДНК плода достоверно выше, чем у женщин с преждевременными родами.

Показана высокая прогностическая ценность уровня внеклеточной плодовой ДНК в крови матери при преэклампсии и преждевременных родах.

4. Значимость для практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

При помощи методики выявления внеклеточной ДНК плода с помощью исследования гиперметилированной части гена *RASSF1A* определены нормативные значения содержания внеклеточной ДНК в динамике неосложненной беременности, построены прогностические модели развития преэклампсии и преждевременных родов.

Полученные результаты позволяют выделить группу высокого риска на основании клинико-анамнестических данных пациентки, произвести расчет вероятности развития осложнения с использованием прогностической модели, что создает условия для своевременного и целенаправленного проведения мероприятий по профилактике осложнений.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы,

материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана грамотным литературным языком, иллюстрирована 30 таблицами и 76 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и ее апробация, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературных данных относительно осложнений беременности, ассоциированных с плацентарной дисфункцией, содержания внеклеточной ДНК в материнской крови. Использован 201 литературный источник, из которых 27 работ на русском языке и 174 работы на английском языке.

Во второй главе дана клиническая характеристика обследованных женщин, представлен план и объем обследования, описаны общие и специальные методы исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, клинико-лабораторных, инструментальных, патоморфологических и статистических методов исследования. В рамках специальных методов исследования определена концентрация внеклеточной ДНК с выделением плодовой фракции количественным ПЦР-анализом путем выявления гена *RASSF1A*.

В третьей главе проведен подробный анализ клинико-анамнестических данных исследуемых групп пациентов с определением частоты развития осложнения, оценкой возрастных характеристик, вредных привычек, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, описанием репродуктивного анамнеза женщин. Также в данной главе представлена характеристика течения беременности по триместрам, проведенные вмешательства, принимаемые лекарственные средства, оценено изменение лабораторных показателей, допплерометрических и ультразвуковых данных. У женщин с преэклампсией проведен подробный сравнительный анализ показателей АД до беременности и во всех триместрах. Описано изменение уровня внеклеточной общей ДНК и ее фракций при неосложненном течении беременности, преэклампсии и преждевременных родах, проведен сравнительный анализ данных. Показано увеличение уровня внеклеточной ДНК плода с увеличением срока неосложненной беременности, материнской и общей ДНК – во второй половине ее половины, отсутствие корреляции с

возрастом, ИМТ женщины, маркерами скрининга I триместра беременности, сроком родов, полом, массой и длиной тела новорожденного, массой плаценты. При преэклампсии содержание внеклеточной ДНК и ее фракций значительно увеличивалось во второй половине беременности, однако достоверно превышало значение нормы на всех исследуемых сроках. Отмечено наиболее выраженное повышение уровня внеклеточной ДНК плода при ранних и тяжелых формах преэклампсии. При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость содержания внеклеточной ДНК с системическим АД. У женщин с преждевременными родами концентрация внеклеточной ДНК плода превышает значение нормы лишь в I триместре беременности, материнской ДНК – в первой половине беременности. При этом у женщин со спонтанным преждевременным развитием родовой деятельности при интактных оболочках уровень ДНК плода в динамике беременности повышается незначительно, тогда как в группе женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек относительно невысокий исходный уровень достоверно возрастает во второй половине беременности. Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между длиной шейки матки и концентрацией внеклеточной ДНК плода. Сравнительный анализ данных внеклеточной ДНК при преэклампсии и преждевременных родах выявил значимо большее содержание маркера при развитии преэклампсии.

На основании полученных в работе данных построены прогностические модели развития преэклампсии и преждевременных родов. Чувствительность и специфичность данных моделей рассчитана при помощи ROC-анализа.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных статистических методов. Для каждого параметра применены наиболее подходящие статистические методы обработки, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций. Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования. В заключительной части работы отражены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

6. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Карапетян Анны Овиковны на тему «Прогнозирование осложнений беременности (презклампсии, преждевременных родов) на основе определения внеклеточной ДНК плода в материнской крови», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача по разработке новых методов способов прогнозирования презклампсии и преждевременных родов на основании определения внеклеточной ДНК, что имеет существенное значение для науки и практического здравоохранения.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная Карапетян Анны Овиковны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Карапетян Анна Овиковна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, доцент
заведующая отделом акушерства
и гинекологии ФГБУ "Ивановский
научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
153045, г. Иваново, ул. Пушкинская, 10
Тел.: 8 (4932) 351846,
e-mail: ivniimid@inbox.ru

Нина Ионина Александровна

«18» февраля 2019

Матвеев М.А.

ФГБУ "ИвНИИ М и Д"
здрава России, к.м.н.
Матвеева Е.А.
2019.

