

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны на диссертацию Кудрявцевой Елены Владимировны на тему: «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Несмотря на многовековую историю акушерской науки, острота проблемы ведущих осложнений беременности не снижается. Это связано с рядом факторов: во-первых, остается неясным их этиопатогенез, что крайне затрудняет разработку прогностических моделей и методов таргетной профилактики; во-вторых, на сегодняшний день нет эффективных методов их лечения; в-третьих, следствием первых двух пунктов являются неблагоприятные перинатальные исходы, высокий уровень материнской заболеваемости и смертности, отдаленные последствия угрожающие здоровью женщины в будущем в виде сердечно-сосудистой патологии (гипертоническая болезнь, инфаркты, инсульты). В связи с этим научный поиск, направленный на установление фундаментальных факторов, приводящих к формированию данной патологии, следует рассматривать, как обоснованный и целесообразный. Одним из важных, прорывных шагов в понимании сущности наиболее грозных осложнений беременности стала предложенная ведущими мировыми специалистами J.K. Di Renzo (Италия) и R. Romero (США) концепция «больших акушерских синдромов», которая состоит в предположении об универсальности патогенетических процессов, приводящих к формированию преэклампсии, плацентарной недостаточности, сопровождающейся ЗВУР, преждевременных родов, антенатальной гибели плода. В основе развития патологии, по мнению авторов, лежат нарушения процессов плацентации, обусловленные неполноценной гестационной трансформацией спиральных артерий. Наметив выход из тупика, в котором последние годы находились исследования, посвященные данной проблеме, эта концепция ставит ряд новых

вопросов, без разрешения которых невозможен дальнейший прогресс. В частности, остается неясным, какие факторы определяют неполноценность гестационной трансформации спиральных артерий и степень её выраженности? В чем причина разнообразия клинических проявлений данной патологии при общности патогенетических механизмов? В диссертационной работе Кудрявцевой Е.В. сделана успешная попытка ответить на некоторые из этих вопросов.

Согласно концепции родоначальников гипотезы «больших акушерских синдромов», у акушерской патологии входящей в эту группу, имеется длительная доклиническая стадия. Это утверждение дает надежду на разработку прогностических моделей и методов их целенаправленной профилактики.

Одной из важнейших причин возникновения обсуждаемой патологии многие исследователи называют генетическую предрасположенность обусловленную множественными полиморфными вариантами генов в разных генных сетях. Однако до конца непонятно, каков вклад разнообразных генетических факторов в развитие данной патологии, неясно как фенотипические эффекты генетических изменений реализуются при её возникновении.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Кудрявцевой Елены Владимировны представляется вполне актуальной и важной для акушерской науки и практики.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с точки зрения дизайна исследования, соответствующего современным представлениям о медицине, основанной на доказательствах, с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики и математической интерпретации полученных результатов. Установленные автором закономерности не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Мощность выборки на всех этапах выполнения работы достаточна для статистической обработки полученного материала и обоснования сделанных выводов и умозаключений.

Научная новизна

В результате проведенного исследования впервые выявлен ряд изменений молекулярно-генетического аппарата, которые повышают риск осложненного течения беременности, причем генетические полиморфизмы рассматриваются не просто каждый по отдельности, а с учетом межгенных взаимодействий. Автором впервые установлены полиморфные варианты генов, обладающие протективным эффектом в отношении обсуждаемой патологии. Помимо этого, изучены факторы внешней и внутренней среды, которые способствуют реализации генетической предрасположенности и развитию того или иного клинического варианта патологии, относящейся к «большим акушерским синдромам».

В работе показаны различные клинические и лабораторные параметры, которые могут служить предикторами осложненного течения гестации, в том числе показатели стандартного пренатального скрининга и результаты неинвазивного пренатального ДНК-теста.

Помимо «больших акушерских синдромов», развивающихся во второй половине беременности (преэклампсия, ЗВУР, преждевременные роды, антенатальная гибель плода) автором также впервые изучены причины неразвивающейся беременности в 1 триместре, показана частота и структура хромосомной патологии при первичных и повторных потерях беременности, для чего использовался современный диагностический инструмент – хромосомный микроматричный анализ.

Практическая значимость

Разработаны прогностические модели с высокой чувствительностью и специфичностью для расчета риска «больших акушерских синдромов» в целом, а также по отдельности для тяжелой преэклампсии, ЗВУР 2-3 степени, преждевременных родов, антенатальной гибели плода. Данные модели составили основу для разработки алгоритма ведения беременности, включающего в себя таргетную профилактику акушерской патологии.

Продемонстрирована эффективность современных методов исследования, таких как неинвазивный пренатальный тест и хромосомный микроматричный анализ и необходимость их использования в клинической практике.

Разработана компьютерная программа «GOS RISK», позволяющая просто и эффективно оценить риск осложненного течения беременности еще на этапе прегравидарной подготовки.

Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства-гинекологии «Уральского государственного медицинского университета» и используются при обучении студентов, ординаторов и при проведении циклов повышения квалификации для врачей. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс в Областном перинатальном центре г. Екатеринбурга и в ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества».

По теме диссертации опубликовано 33 научных работы, в том числе 19 статей в научных изданиях, рецензируемых ВАК, а также 3 учебных пособия.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в классическом стиле, изложена на 366 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора научной литературы, материалов и методов исследования, четырех глав по результатам собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, также имеется список литературы и список используемых сокращений. Работа иллюстрирована 86 таблицами и 49 рисунками. Библиографический список включает 370 источников, из них 112 отечественных и 258 иностранных авторов.

Во введении наглядно обоснована актуальность выбранной темы исследования, логично обоснованы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор научной литературы» отражены сегодняшние данные об этиопатогенезе «больших акушерских синдромов», о роли материнского и фетального генома в развитии данной патологии, а также представлены современные методы пренатального скрининга и сведения о возможности их

использования как для предсказания наличия хромосомной патологии у плода, так и развития осложнений в течение беременности.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описан дизайн исследования, проведен анализ клинико-анамнестических данных обследованных женщин, описаны использованные методы исследования. Также дана информация о методах статистической обработки, примененных диссертантом для интерпретации полученных результатов.

В главе 3 – «Девииции материнского генома и риск «больших акушерских синдромов» описаны полиморфные варианты генов, ассоциированные с осложненным течением гестации, выявлены наиболее значимые их сочетания, предложен метод компьютеризированного прогноза «больших акушерских синдромов» с помощью программы “GOS RISK”, на которую получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Чувствительность и специфичность данного метода расчета риска осложнений беременности с помощью программы составили соответственно 70,8% и 78,8%.

В главе 4 – «Популяционные показатели НИПС и прогноз «больших акушерских синдромов» дана оценка эффективности НИПС, на основании эпидемиологического исследования, проведенного на жительницах России, далее изучена ассоциация уровня фетальной фракции, определяемой при проведении НИПС, с риском осложненного течения беременности. Показано, что сниженный уровень данного показателя может являться предиктором развития осложнений в течение беременности. Показана взаимосвязь между показателем PAPPA, используемым при проведении стандартного пренатального скрининга 1 триместра, и оценкой риска осложнений беременности. Выявлено, что при последующем развитии преэклампсии, ЗВУР этот показатель сильно снижен.

Глава 5 – «Сравнительная характеристика методов диагностики и оценка роли хромосомных aberrаций в генезе элементов «больших акушерских синдромов» - невынашивания беременности» посвящена различным методам генетического анализа abortивного материала при неразвивающейся беременности, представлена частота и структура хромосомной патологии эмбриона при неразвивающейся

беременности в 1 триместре, дана сравнительная характеристика хромосомного микроматричного анализа и цитогенетического исследования. Обнаружено, что общая частота хромосомных перестроек, выявляемая обоими методами, примерно аналогична, однако их структура имеет ряд различий (ХМА чаще выявляет структурные перестройки, а цитогенетическое исследование – полиплоидии). Предложен алгоритм обследования пациенток с неразвивающейся беременностью, в который включен генетический анализ абортивного материала.

В главе 6 – «Прогностические математические модели «больших акушерских синдромов» дана сравнительная характеристика лабораторных показателей в исследуемых группах. На основании изучения этих показателей, а также клинической характеристики исследуемых групп и результатов пренатального скрининга 1 триместра разработаны правила прогноза для оценки риска «больших акушерских синдромов», представлена математическая оценка их чувствительности и специфичности. Резюмирует главу описание персонализированного алгоритма ведения беременности, который включает в себя описанные прогностические модели.

В главе «Заключение» соискатель четко, подробно и обстоятельно представил анализ полученных в работе данных, а также сопоставил собственные результаты с результатами других отечественных и иностранных авторов.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы. Положения, выносимые на защиту, соответствуют полученным результатам исследования. Опубликованные научные труды полностью отражают суть диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В порядке научной дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Чем, по-вашему, объясняется ассоциация низкого уровня фетальной фракции с осложненным течением гестации?
2. Считаете ли вы необходимым включить исследование генетических полиморфизмов и компьютеризированный расчет риска осложненного течения гестации в стандарт ведения беременности?

Заключение

Диссертационная работа Кудрявцевой Е.В. на тему «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы – установление основополагающих патогенетических механизмов формирования данной патологии, на основе которых разработана система прогнозирования риска «больших акушерских синдромов».

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Кудрявцевой Елены Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к докторским диссертациям, а диссертант заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

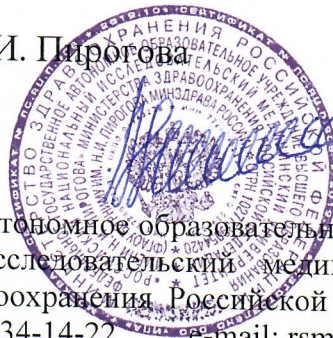
доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор, профессор кафедры
акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова
Минздрава России


 Шалина Раиса Ивановна

« 02 » октябрь 2020г.

Подпись профессора Шалиной Р.И. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
к.м.н., доцент



 Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru