

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Белоцерковцевой Л.Д. на диссертацию Кудрявцевой Елены Владимировны на тему: «Большие акушерские синдромы: патогенез, прогнозирование, тактика», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность избранной темы. Наша страна все последние годы существует в условиях перманентного демографического кризиса, который возник в 90-е годы и до сих пор не преодолен. Очевидно, что реальный вклад репродуктивных потерь в демографические показатели не столь существенен, но их социальное и психологическое значение трудно переоценить. Супруги, желающие иметь ребенка, готовы проходить многочисленные обследования, предлагаемые экспертами и нормативными документами, но даже, несмотря на скрупулезное выполнение всех рекомендаций, избежать акушерских осложнений удастся далеко не всегда. В некоторых случаях в подобной ситуации пациенты разочаровываются в возможностях официальной медицины, что вынуждает их обращаться к различным сомнительным методам лечения и профилактики с недоказанной эффективностью. Несмотря на стремительный прогресс медицинской науки и практики, проблема осложненного течения беременности остается чрезвычайно актуальной. Это связано с тем, что осложнения беременности из группы “больших акушерских синдромов” являются ведущей причиной перинатальных потерь, материнской и

младенческой смертности. Поэтому поиск новых аспектов патогенетических механизмов, приводящих к развитию патологического течения беременности, представляется целесообразным и обоснованным. Понимание фундаментальных основ развития акушерской патологии, разработка ранних предикторов их развития поможет своевременно прогнозировать формирование в течение беременности таких состояний, как преэклампсия, фето-плацентарная недостаточность, преждевременные роды, а также антенатальная гибель плода. Появление в последние годы новых диагностических инструментов, в частности, молекулярно-генетических исследований и математических методов их интерпретации позволяет рассчитывать на получение новых знаний, касающихся данных нозологий. Решению проблемы «больших акушерских синдромов» с привлечением этих современных возможностей и посвящена диссертация Кудрявцевой Е.В.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна. Научно-методические подходы, использованные автором при формировании исследуемых групп, соответствуют современным требованиям медицины, основанной на доказательствах, что стало залогом обоснованности выводов, к которым пришла автор. Значительный объем проведенных исследований (общеклиническое обследование, биохимические, инструментальные, цитогенетические, молекулярно-генетические исследования, статистический анализ) свидетельствуют об объективности, достоверности выводов, практических рекомендаций, логично вытекающих из результатов исследования. Большой клинический материал (29489 пациенток) позволил обеспечить необходимую статистическую мощность исследования. Методики исследования современны, выводы логичны и вытекают из содержания работы. Собранные материалы были обработаны с

использованием современных методов клинического и статистического анализа, принятых в современной науке. Результаты обработки первичной документации и данных исследований отражены в таблицах и рисунках, наглядно показывающих степень обоснованности, достоверность и доказательность выводов, практических рекомендаций и основных положений, сформулированных в диссертации. В диссертационном исследовании Кудрявцевой Е.В. проведен убедительный анализ всей добытой информации, полученные результаты статистически достоверны.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций. В своем диссертационном исследовании Кудрявцева Е.В. впервые продемонстрировала роль сочетаний полиморфных аллелей в различных генных сетях в развитии «больших акушерских синдромов», в том числе и, возможные, протективные эффекты некоторых из них. На основании полученных данных автором впервые была разработана компьютерная программа, позволяющая дифференцировать беременных пациенток с высоким и низким уровнем прогностического риска данной патологии. Кроме того, показано влияние данных генов на риск потери беременности в малом сроке, наличие которой в анамнезе повышает риск осложнений беременности в дальнейшем. Автором разработан модифицированный алгоритм оказания акушерской помощи для своевременного прогнозирования «больших акушерских синдромов», в результате применения которого ожидается улучшение перинатальных исходов. В прогностические модели для оценки риска преэклампсии, ЗВУР 2-3 степени, преждевременных родов и антенатальной гибели плода интегрированы анамнестические, лабораторные, инструментальные данные, а также молекулярно-генетические особенности пациентки. При разработке алгоритма ведения беременности уделено внимание

также вопросам пренатальной диагностики, для повышения эффективности которой предлагается использовать неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг. Эффективность НИПС продемонстрирована на большом клиническом материале, на российской популяции.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Итоги диссертационного исследования Кудрявцевой Е.В. следует оценивать как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения одной из наиболее актуальных задач акушерской практики. «Большие акушерские синдромы» представляют собой сложный многогранный, недостаточно изученный процесс, который сопряжен со значительным повышением материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В результате выполненного диссертационного исследования автор связывает наличие полиморфных вариантов различных генов, относящихся к разным генным сетям и их сочетаний с высоким риском формирования данной патологии. Диссертант установила, что определенным прогностическим потенциалом обладает и пренатальный скрининг первого триместра беременности, включая его наиболее современный вариант – неинвазивный пренатальный тест. Как существенное достижение, вносящее значительный вклад не только в практическую деятельность врача акушера-гинеколога, но и в понимание глубинных патофизиологических механизмов «больших акушерских синдромов», следует расценивать представленные автором прогностические модели, касающиеся, как данной патологии в целом, так и её отдельных составляющих. Разработанный автором алгоритм обследования беременных с использованием молекулярно-генетической диагностики и прогностических моделей, описанных в диссертации, может быть использован в практической

работе врача акушера-гинеколога. Данный алгоритм позволяет выявить пациенток группы высокого риска по развитию “больших акушерских синдромов” и своевременно начать профилактические мероприятия, что в свою очередь приведет к снижению удельного веса акушерских осложнений и улучшит исходы беременности.

Оценка содержания диссертации. Диссертация написана по традиционному плану, грамотно, на хорошем русском языке, построена весьма логично и последовательно, освещает все вопросы, связанные с решением поставленной цели и задач. Диссертационная работа Кудрявцевой Е.В. состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, главы, характеризующей способы набора материала и описывающей методики исследования, 4 глав, посвященных собственным исследованиям, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 366 страницах машинописного текста, иллюстрирована 86 таблицами и 49 рисунками. Библиографический указатель включает 370 источников, из них 112 отечественных и 258 иностранных. Объем и глубина изученной информации достаточны во временном аспекте. Введение отражает состояние и степень изученности исследуемой проблемы. Выполненный соискателем обзор современной научной литературы соответствует теме диссертации (глава 1) и оставляет приятное впечатление, написан хорошим литературным языком, читается с неослабевающим интересом. В нем автор демонстрирует широкую эрудицию, глубокое знание изучаемой научной проблемы. В заключение главы сформулированы нераскрытые стороны исследуемой патологии.

В главе 2 подробно и грамотно изложена методология исследования, в том числе общая характеристика контингента обследуемых, и принципов обработки

полученной информации. Следует отметить, что выбранные методики современны и высокоинформативны, а методы статистической обработки материала вызывают уважение к математическим познаниям автора.

Главы, посвященные изложению результатов собственных исследований, содержат подробную клиническую характеристику обследуемых пациенток, результаты проведенных клинико-лабораторных, инструментальных исследований.

В главе 3 приведены результаты исследования особенностей материнского генома и его взаимосвязь с «большими акушерскими синдромами», обсуждается значение не только отдельных полиморфизмов, относящихся к различным генным сетям, но и их сочетания, а также возможный протективный эффект некоторых из них. В главе 4 сделана попытка установить прогностические потенции неинвазивного пренатального теста в отношении изучаемой патологии. Автору удалось показать, что некоторые показатели комбинированной пренатальной диагностики первого триместра беременности, а также неинвазивного пренатального теста, могут быть использованы в сочетанных прогностических моделях. Пятая глава содержит сравнительный аналитический материал, в отношении хромосомных aberrаций при невынашивании беременности в ранних сроках. Кудрявцевой Е.В. удалось показать, что числовые и структурные аномалии хромосомного аппарата у эмбрионов, являются значимой причиной невынашивания беременности вне зависимости от числа предыдущих репродуктивных неудач, а хромосомный микроматричный анализ имеет очевидные преимущества по сравнению с рутинной цитогенетической диагностикой. Глава 6 логично завершает предшествующие главы, т.к. в ней представлены прогностические модели, основанные на результатах предшествующих изысканий. Использование

изоощренного математического аппарата позволило автору сформулировать правила прогноза, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью. Включение этих правил (прогностических моделей) в алгоритм ведения пациенток с ранних сроков беременности обеспечивает их широкое использование в практической медицине.

Заключение представляет собой краткое изложение основополагающих моментов диссертации. Достаточный объем клинического материала диссертации позволил сформулировать и обосновать выводы, которые аргументированы фактическим материалом и корректным статистическим анализом полученных результатов, представлены четко и конкретно, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации вытекают из полученных данных и являются руководством к действию специалистов. Автореферат имеет общепризнанную структуру, полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

По материалам диссертации опубликовано 33 научных работ, из них 19 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Основные положения работы представлены и обсуждены на многочисленных научных форумах и научно-практических конференциях различного уровня.

Полученные результаты используются в работе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Областного перинатального центра СОДКБ №1. Результаты диссертационной работы Кудрявцевой Е.В. внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной

переподготовки и педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие темы и содержания диссертации научной специальности.

Тема и содержание диссертационного исследования Кудрявцевой Е.В. «Большие акушерские синдромы: патогенез, прогнозирование, тактика» полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к научным работам по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Полнота изложения материалов диссертации, в работах, опубликованных соискателем. В общей сложности по теме научной работы Кудрявцевой Е.В. опубликовано 33 научные работы, в том числе 19 статей в научных журналах и изданиях, которые ВАК Минобрнауки РФ включены в перечень российских научных журналов и изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов диссертаций. В указанных изданиях в полной мере отражены основные результаты полученные автором в ходе выполнения научного исследования. Диссертационная работа Кудрявцевой Е.В. на тему «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» прошла широкое публичное обсуждение на научных форумах, конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня.

Диссертация Кудрявцевой Е.В. содержит новые научные результаты и положения, и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в медицинскую науку и практику. Выводы и практические рекомендации научной работы Кудрявцевой Е.В. строго и глубоко аргументированы и доказательны.

Автореферат диссертации Кудрявцевой Е.В. содержит основные положения и выводы исследования, список публикаций автора, в которых отражены основные научные результаты работы. В автореферате показан личный вклад автора в проведенное диссертационное исследование, научная

новизна и практическая значимость результатов исследования. Автореферат диссертации оформлен в соответствии со стандартными требованиями и содержит сведения об организации, в которой выполнялась работа, об оппонентах, ведущей организации и научном руководителе соискателя ученой степени.

Замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Возможен ли в обозримом будущем полный отказ от существующего комбинированного пренатального скрининга и переход на неинвазивный пренатальный тест внеклеточной ДНК плода при условии подтверждения его высокой специфичности и чувствительности?
2. Каковы патогенетические эффекты реализации полиморфных вариантов генов, относящихся к различным генным сетям, имеющим не взаимосвязанные функциональные свойства (например, RA11 и интерлейкин 1 β)?

Заключение. Диссертационная работа Кудрявцевой Е.В. на тему «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» содержит новое решение актуальной научно-практической задачи – прогнозирование акушерских осложнений в 1 триместре беременности и своевременное начало профилактических мероприятий. 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

