

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор
ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
академик РАН
С.А. Лукьянов

2019

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации
Муминовой Камиллы Тимуровны на тему «Прогнозирование и ранняя
диагностика преэклампсии по пептидному профилю мочи», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой от 2 до 30%. При этом преэклампсия (ПЭ) наблюдается в 2-8% беременностей и, оставаясь одним из наиболее грозных осложнений беременности и являясь причиной как краткосрочных, так и отдаленных отрицательных последствий для здоровья матери и новорожденного, активно исследуется во всем мире. ПЭ остается одной из ведущих причин материнской, перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости. Течение ПЭ непредсказуемо, так как невозможно предсказать нарастание тяжести данного заболевания, которое всегда происходит внезапно. Кроме того, ПЭ развивается у 25% женщин с гестационной и хронической артериальной гипертензией.

Несмотря на широкомасштабные многочисленные исследования, ПЭ так и остается «болезнью гипотез», поскольку этиология и патогенез данного

заболевания все еще неясны. У ученых и практикующих врачей до сих пор нет единого мнения насчет классификации, патогномичных симптомов, профилактики и ведения ПЭ. Единственный признанный метод терапии – это родоразрешение. Соответственно, наиболее актуальным становится вопрос прогнозирования и ранней диагностики данного заболевания.

Согласно результатам ряда исследований, различные изучаемые маркеры ПЭ либо повышены, либо снижены при заболевании, однако эти данные только расширяют понимание патогенеза ПЭ, ведь до сих пор не удалось найти универсальный маркер или предиктор ПЭ. В то же время стремительное развитие «омиксных» технологий позволяет проводить одномоментный анализ тысячи молекул в попытках поиска предикторов ПЭ. Протеин или пептид могут служить не только диагностическим маркером заболевания, но и терапевтической мишенью. Комбинация нескольких биомаркеров, охватывающая всю комплексность патологии, с большей вероятностью способна стать диагностической или прогностической панелью заболевания.

Проведенные протеомные/пептидомные исследования при ПЭ, как правило, не включали другие гипертензивные расстройства во время беременности, а также не разделяли ПЭ одновременно по срокам дебюта и степени тяжести. Их результаты разноречивы, хоть и являются многообещающими. В моче содержатся белки, секретируемые почками, а также белки крови, которые проходят через гломерулярный фильтрационный барьер. Более того, в моче отсутствуют белки, широко представленные в плазме крови, что облегчает анализ данных.

Таким образом, поиск маркеров для прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии является актуальным, а изучение с данной целью пептидома мочи - научно-обоснованным.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы автором проведено комплексное клинико-диагностическое обследование 187 женщин, начиная с первого триместра беременности. В работе были использованы современные методы обследования. Автором были детально изучены данные соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, подробно проанализировано течение данной беременности по триместрам, исходы, состояние здоровья новорожденных, результаты лабораторного и инструментального обследования. Забор образцов мочи осуществлен с целью изучения ее пептидного профиля при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Забор мочи произведен при развитии симптомов заболевания в группах с гипертензивными расстройствами во время беременности, а также в динамике: в 11-13 нед., 16-18 нед., 20-24 нед., 30-34 нед. беременности - в группах высокого и низкого риска развития ПЭ. Полученные данные позволили определить панели пептидов, специфичных для гестационной артериальной гипертензии (ГАГ), хронической артериальной гипертензии (ХАГ), преэклампсии. Более того, были выделены пептиды, уровень которых повышен при тяжелой ПЭ. В частности, было показано повышение уровня пептидов белка альфа-1-антитрипсина по мере нарастания тяжести ПЭ. На основании полученной пептидной панели, специфичной для ПЭ, была показана возможность прогнозирования ПЭ, начиная с 20-й недели беременности.

Полученные результаты позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств во время беременности, а также алгоритм прогнозирования ПЭ на основании пептидомного исследования мочи пациенток.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Выполненная Муминовой Камиллой Тимуровной диссертационная работа имеет большое практическое значение.

В результате проведенного исследования были получены панели пептидов, характерные для пациенток с ГАГ, ХАГ и ПЭ (в том числе, ПЭ на фоне ХАГ), что делает возможным дифференциальную диагностику данных заболеваний. Сравнительный анализ пептидома мочи в группах умеренной и тяжелой ПЭ продемонстрировал повышение уровня пептидов белка альфа-1-антитрипсина у пациенток с тяжелой формой заболевания. Полученная панель пептидов, специфичных для ПЭ, показала лучшие чувствительность и специфичность в сравнении со стандартным диагностическим методом, соотношением sFlt-1/PlGF, а также свою эффективность в прогнозировании заболевания с 20-й недели беременности.

На основании выявления специфичных пептидов в моче разработанная система дифференциальной диагностики ПЭ позволит оптимизировать акушерскую тактику в плане ведения и определения сроков родоразрешения в данной группе пациенток. Кроме того, схема прогнозирования ПЭ, начиная с 20-й недели гестации, позволит выделить группу женщин высокого риска с тем, чтобы начать более пристальный мониторинг и осуществить доклиническую диагностику ПЭ в данной группе.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале, с использованием современных методов обследования. Результаты исследования изложены на хорошем методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, являются статистически достоверными.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в разработке образовательных программ, лекций для обучающихся, врачей акушеров-гинекологов. Основные результаты исследования имеют большое значение для практического здравоохранения и внедрены в практическую работу отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, рекомендованы для работы врачей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров.

Публикации по теме диссертации


Основные результаты диссертации опубликованы в 12 печатных работах, 8 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Подана 1 заявка на изобретение.

Заключение

Диссертационная работа Муминовой Камиллы Тимуровны на тему: «Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии по пептидному профилю мочи» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача по выявлению диагностических и прогностических маркеров преэклампсии, а также разработан алгоритм дифференциальной диагностики и прогнозирования преэклампсии на основе определения специфичного пептидного профиля мочи. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Муминовой Камиллы Тимуровны соответствует требованиям пункта 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 № 335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант

заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Муминовой Камиллы Тимуровны на тему: «Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии по пептидному профилю мочи» обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № _____ от « _____ » _____ 2019 года).

Профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России доктор медицинских наук, профессор  Раиса Ивановна Шалина

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
rsmu@rsmu.ru

Подпись д.м.н., профессора Р.И. Шалиной завершено

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России доктор медицинских наук  Мишушкина Ольга Юрьевна

