

Заключение

диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Кадырбердиевой Фаины Залимхановны на тему «Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика ведения беременности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, предполагающая комплексный подход к тактике ведения беременности при неиммунной водянке плода, основанная на антенатальной диагностике ведущей причины и ее внутриутробной коррекции, что позволит улучшить перинатальные исходы;

предложен нетрадиционный подход к диагностике неиммунной водянки плода, включающем неинвазивные и инвазивные методы исследования, с целью выявления основной этиологии данного осложнения;

доказано наличие зависимостей между основной этиологией неиммунной водянки плода, сроками его манифестации, ответом на внутриутробное лечение и перинатальными исходами;

введены новые понятия относительно тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода, применения различных методов внутриутробного лечения, основанные на результатах комплексного антенатального обследования и предикторов перинатального прогноза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, касающиеся вопросов улучшения перинатальных исходов при неиммунной водянке плода, полученные путем проведения дифференцированного внутриутробного лечения, в особенности при применении этиопатогенетических методов лечения;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, а также специальных методов, таких как: пренатальное микроматричное кариотипирование на ДНК-микроматрицах высокого разрешения, пренатальное секвенирование экзона, инфекционное тестирование путем ПЦР и комплексный микробиологический анализ биологического материала плода;

изложены аргументы, свидетельствующие о целесообразности тщательного акушерского наблюдения беременных с неиммунной водянкой плода, ввиду высокого риска реализации акушерских осложнений, в особенности угрожающего выкидыша и угрожающих преждевременных родов;

раскрыты несоответствия относительно применения фетальных хирургических вмешательств для декомпрессии серозных полостей плода и лазерных технологий для коагуляции сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому, которые показали неэффективность в плане купирования неиммунной водянки плода и низкую выживаемость;

изучены причинно-следственные связи между этиологией неиммунной водянки плода, особенностями его манифестации и перинатальным прогнозом. Полученные в ходе исследования оригинальные данные, позволяют утверждать, что наиболее раннюю манифестацию имеют случаи неиммунной водянки плода вследствие хромосомных аномалий и являются наиболее неблагоприятными в плане перинатального прогноза. Наиболее позднюю манифестацию признаков неиммунной водянки плода имеют случаи вследствие фетальных тахикардий и внутриутробных анемий, и имеют наилучшую выживаемость при применении внутриутробного лечения.

проведена модернизация существующих алгоритмов ведения беременности с неиммунной водянкой плода, предложен алгоритм диагностики неиммунной водянки плода и основанный на нем антенатальный акушерский менеджмент.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую деятельность акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России алгоритм диагностики и тактика ведения беременности с использованием дифференцированного подхода к внутриутробному лечению при неиммунной водянке плода;

определены пределы и перспективы практического использования теории ранжирования причин неиммунной водянки плода по категориям с учетом перинатального прогноза и ответа на внутриутробное лечение с целью обоснования выбора тактики ведения беременности (продолжения или прерывания беременности) при неиммунной водянке плода;

создана система практических рекомендаций и алгоритм выбора когорты пациенток с неиммунной водянкой плода перспективных для внутриутробного лечения и благоприятных в отношении перинатального прогноза;

представлены методические рекомендации на основании клинико-анамнестических данных, а также выявленных предикторов перинатального прогноза, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для определения тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик. Молекулярно-генетическое кариотипирование проводилось на ДНК-микроматрицах высокого разрешения (Cytoscan 750K, Affymetrix). ДНК выделялась из свежей цельной крови или амниотической жидкости с помощью набора «Pure Link Genomic DNA Kit» (Invitrogen, США). Пробоподготовка образцов ДНК (рестрикция, лигирование с адапторами, амплификация, очистка ПЦР-продуктов, фрагментирование, мечение флуорофором) производилась в соответствии с протоколом производителя микрочипов компании Аффиметрикс (Affymetrix Inc., США). Результаты были проанализированы в программе Chromosome Analysis Suite (ChAS) и оценивались с учетом рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики. Согласно рекомендациям, обнаруженные вариации числа копий ДНК (copy number variation – CNV) интерпретировали как патогенные, с неопределенной клинической значимостью или доброкачественные.

Инфекционное тестирование проводилось методом ПЦР. Выделение ДНК из образцов клинического материала проводили при помощи набора ПРОБА-ЦИТО (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции. Амплификацию специфических фрагментов ДНК инфекционных агентов проводили с помощью коммерческих комплектов реагентов ООО НПО «ДНК-Технология», Россия в режиме “реального времени” на приборе «ДТ-964» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к прибору.

теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными литературными и экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики и данных международных исследований, а также изучении результатов практической деятельности акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих);

использованы сравнения авторских данных, полученных в результате исследования, и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлены качественные и количественные совпадения полученных авторских результатов с данными зарубежных авторов по структуре и частоте причин неиммунной водянки плода (Laterre et al., 2017; Hartge et al., 2015; Bellini et al., 2015);

использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием электронных таблиц на платформе MS Excel Microsoft и статистических программ IBM SPSS Statistics v22 (США) и StatTech v1.0.0 (Россия).

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии автора во всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, в определении цели и постановке задач, в разработке дизайна исследования, в систематизации и анализе литературных и клинико-анамнестических данных по теме диссертации. Автором лично разработана анкета для сбора анамнеза, проведен анализ клинико-анамнестических данных и данных медицинской документации 240 беременных женщин. Автор участвовал в перинатальном консилиуме ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», где проводился отбор пациенток с неиммунной водянкой плода для проведения фетальной терапии и хирургических вмешательств, ассистировал при проведении инвазивных процедур, родоразрешении. Сбор, анализ, статистическая обработка полученных данных, написание и публикация результатов исследования выполнены автором лично.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:

Председатель комиссии:

доктор медицинских наук, доцент

Тетруашвили Н.К.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор

Кан Н.Е.

доктор медицинских наук, профессор

Ходжаева З.С.