



МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69,
Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876
КПП 745301001



УТВЕРЖДАЮ

Ректор
И.А. Волчегорский

24.11.2020 № 01-14/1

На № 01-12/08 от 11.09.2020

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Кудрявцевой Елены Владимировны на тему «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы выполненной работы

Одной из наиболее важных проблем современного акушерства являются осложнения беременности, входящие в группу «больших акушерских синдромов»: преэклампсия, плацентарная недостаточность, сопровождающаяся задержкой роста плода, преждевременные роды, антенатальная гибель плода. Патогенетическая концепция формирования этих синдромов, предложенная в свое время G.K. di Renzo и R.Romero (2009г.) и предполагающая существование общих универсальных механизмов, лежащих в основе данной патологии, находит все новые подтверждения. Нарушения плацентации, возникающие в самом начале беременности и обусловленные различными факторами, составляют патогенетическую основу этих синдромов. Осложненное течение

беременности увеличивает риск перинатальной заболеваемости и смертности, удельный вес оперативного родоразрешения, ухудшает состояние здоровья пациентки в будущем.

Этиология и патогенез «больших акушерских синдромов» до конца не выяснены, что затрудняет прогнозирование их развития и применение патогенетически обоснованных профилактических мер. Загадкой остаются причины разнообразия клинических проявлений этой патологии при общности патогенетических механизмов. Известно, что существует определенная генетическая предрасположенность к акушерской патологии. Однако остается неясным, какие геномные особенности приводят к ее возникновению, а какие проявляют защитный (протективный) эффект? Как интерпретировать новую генетическую информацию у конкретных пациенток и что способствует ее реализации в виде определенной патологии? Эпигенетические факторы риска различных нозологических форм «больших акушерских синдромов» также описаны в многочисленных научных публикациях, тем не менее до сих пор остается неясным, какие из них наиболее значимы и как рассчитать риск осложнений беременности на основании всей совокупности данных?

Кроме того, в последние два десятилетия появилось множество новых методов исследования, целесообразность использования которых с целью оптимизации прегравидарной подготовки и ведения беременности до конца не изучена, что требует дальнейших научных исследований.

Вышеуказанное определяет актуальность данной проблемы в акушерстве, что подтверждает научную и практическую значимость данной диссертационной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом впервые на большом клиническом материале исследованы особенности генома пациенток, перенесших «большие акушерские синдромы» в сравнении с женщинами, имевшими благополучно

завершившуюся беременность. Были изучены более 30 полиморфизмов в 37 генах, относящихся к 8 генным сетям, контролирующим основные процессы, обеспечивающие вынашивание беременности. Установлена роль не только очевидно патологических мутаций, но и полиморфных вариантов генов, имеющих протективный эффект. Безусловной заслугой соискателя следует считать впервые предпринятую успешную попытку выявить и установить значение некоторых сочетаний генетических полиморфизмов в этиопатогенезе «больших акушерских синдромов». Тем самым открывается новое перспективное направление научного поиска в отношении данной патологии. На основе полученных данных автором впервые разработана компьютерная программа, позволяющая с приемлемой специфичностью и чувствительностью формировать группы риска возникновения обсуждаемой патологии.

Диссертантом впервые на большом популяционном материале (более 27000 случаев) проведен анализ эффективности неинвазивного пренатального теста, основанного на сепарации свободной ДНК плода в сыворотке крови матери. Выявлена его высокая специфичность и чувствительность, которые существенно превосходят показатели комбинированного пренатального теста, используемого в настоящее время. Впервые удалось выявить прогностические возможности неинвазивного пренатального теста в отношении «больших акушерских синдромов».

На основании хромосомного микроматричного анализа установлено, что повреждения хромосомного аппарата, в частности, структурные перестройки аутосом не менее часто встречаются при привычном невынашивании беременности, чем при спорадических выкидышах. Показано, что наличие неразвивающейся беременности в анамнезе является фактором риска осложненного течения беременности в дальнейшем.

Проведение комплексного исследования позволило автору уточнить новые звенья патогенеза «больших акушерских синдромов» с позиций их оценки, как мультифакториальной патологии с генетической

предрасположенностью, выявить наиболее значимые прогностические предикторы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные автором прогностические модели представляют не только несомненный практический, но и важный научный теоретический интерес, поскольку включение в правила прогноза на основании изоцирковой математической обработки ряда клинических и инструментальных показателей, особенно, некоторых молекулярно-генетических отклонений, указывают на их участие в фундаментальных механизмах формирования «больших акушерских синдромов».

Выявлены наиболее значимые генетические полиморфизмы и их сочетания, связанные с повышенным риском развития «больших акушерских синдромов». Новые научные данные получены относительно роли хромосомных нарушений в генезе невынашивания беременности. Практический выход из полученных теоретических данных состоит в разработке удобной для интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования компьютерной программы «GOS RISK», позволяющей быстро и без особых затруднений выделить группы риска пациенток по возникновению «больших акушерских синдромов».

С теоретических позиций высокую ценность представляет оценка эффективности неинвазивного пренатального скрининга на российской популяции. Данное исследование используется в мире с 2011 года, в России – с 2015 года, однако внедрение данной технологии в клиническую практику опережает научные исследования. Поэтому представленные автором в диссертационной работе изыскания, представляют большую научную и практическую ценность. По сути результаты работы Кудрявцевой Е.В. в этой части можно рассматривать как теоретическое обоснование широкого клинического использования данного тестирования и, возможно, замены им существующего комбинированного пренатального скрининга. Кроме этого, проанализирована целесообразность определения уровня фетальной фракции

ДНК и показано наличие корреляционных связей данного показателя с различными клиническими характеристиками пациентки.

На основании проведения различных методов исследования и оценки совокупности полученных данных были выявлены наиболее значимые предикторы “больших акушерских синдромов”, разработаны математические модели оценки риска, позволяющие обосновать прогноз развития тяжелой преэклампсии, ЗВУР 2-3 степени, преждевременных родов с высокой чувствительностью и специфичностью.

Проведен подробный анализ спектра хромосомных аномалий у эмбриона при невынашивании беременности. Полученные данные, на большом по объему клиническом материале, имеют несомненную фундаментальную ценность. Кроме того, автором установлено, что хромосомные перестройки у эмбриона являются значимой причиной не только спорадического, но и привычного невынашивания беременности. Полученная информация может стать основой для изменения существующих подходов к обследованию этих контингентов и преконцепционной подготовке пациенток с потерями беременности в анамнезе.

На основании полученных результатов разработан метод ведения беременности, включающий в себя модифицированный алгоритм пренатальной диагностики с использованием НИПС. Данный алгоритм может способствовать улучшению перинатальных исходов, а также повышению эффективности пренатальной диагностики.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертационной работы имеют большое практическое значение для здравоохранения и внедрены в работу ряда учреждений родовспоможения г. Екатеринбурга и Свердловской области, а также ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (г. Екатеринбург) и медико-генетического центра «Геномед» (г. Москва). В дальнейшем разработанные

диссертантом прогностические модели в виде правил прогноза и компьютерной программы «GOS RISK» могут быть рекомендованы для применения в клинической практике женских консультаций, перинатальных центров. Может быть рекомендовано включение содержащихся в диссертации предложений в клинические рекомендации (протоколы лечения), регламентирующие оказание помощи при различных нозологических формах, относящихся к «большим акушерским синдромам». Основные положения диссертационной работы Кудрявцевой Е.В. следует рекомендовать к использованию в педагогическом процессе в медицинских университетах, включить их в рабочие программы и учебно-методические комплексы преподавания дисциплины «акушерство и гинекология» для студентов, клинических ординаторов, врачей, повышающих квалификацию на соответствующих факультетах.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работы выполнена на высоком научно-методическом уровне и клиническом материале в соответствии с поставленными задачами. Пациентки, включенные в исследование, были четко отобраны на основании критериев включения и невключения, описанных в диссертации. Автором выполнен подробный комплексный анализ клинико-анамнестических показателей на всех этапах исследования. Детально изучены данные общего и специального анамнеза, течения беременности по триместрам, исходы родоразрешения и состояние здоровья новорожденных. Результаты этого анализа подтвердили значимость полноценного сбора анамнеза для определения группы риска по развитию «больших акушерских синдромов», а изучение результатов обследования, данных комбинированного пренатального скрининга 1 триместра, молекулярно-генетических характеристик позволили создать прогностические модели как для оценки риска развития «больших акушерских синдромов» в течение беременности в целом, так и для отдельных состояний – тяжелой преэклампсии, задержки

внутриутробного роста плода 2-3 степени, преждевременных родов, антенатальной гибели плода.

Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их подтверждена статистически на достаточной по объему выборке.

Статистический анализ был проведен на персональном компьютере с использованием современных компьютерных программ: Microsoft Excel (2010), SPSS 22.0, IBM, Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США), Jamovi (США):

Модели прогноза и прогностические индексы развития «больших акушерских синдромов» получены путем математической обработки результатов исследований методом кластерного и пошагового дискриминантного анализа.

Результаты диссертационной работы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками (работа содержит 86 таблиц и 49 рисунков), что облегчает восприятие и понимание материала.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Кудрявцевой Е.В. написана и оформлена в классическом стиле, состоит из введения, 6 глав, включающих обзор современной литературы по теме диссертации, главы, описывающей материалы и методы исследований, четырех глав, посвященных изложению результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка, использованной научной литературы.

Во введении представлено краткое обоснование актуальности темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, обозначена его научная новизна и практическая значимость. Цель работы в полной мере

соответствует рабочей гипотезе, которую соискатель предполагает доказать. Задачи исследования всесторонне раскрывают поставленную цель.

Глава, посвященная обзору современной научной литературы, состоит из четырех разделов и включает все ключевые работы по теме диссертации. Обзор литературы сам по себе представляет отдельный познавательный интерес, написан хорошим литературным языком, читается легко и демонстрирует эрудицию автора, его глубокое понимание изучаемой проблемы. Обзор научной литературы логично подводит к необходимости выполнения диссертационного исследования, показывая последние научные достижения и определяя недостаточно исследованные области знания по теме работы.

В 2 главе излагаются принципы положенные в основу дизайна диссертационного исследования, описываются методы исследования, использованные соискателем при выполнении работы. Выполненное исследование состояло из 5 этапов. На 1 этапе в исследование было включено 379 беременных женщин, среди которых 267, имеющих осложнения беременности из группы «больших акушерских синдромов» и 112 с физиологическим течением беременности. На 2 этапе проведено эпидемиологическое исследование, включающее 27845 жительниц Российской Федерации, которым был проведен НИПС. На 3 этапе 288 пациенток, которым был проведен НИПС на территории Свердловской области, были разделены на группы с осложненным и не осложненным течением гестации и подвергнуты наиболее углубленному анализу. На 4 этапе был проведен генетический анализ abortивного материала 1253 пациенткам (1000 пациенткам был проведен хромосомный микроматричный анализ, 253 – кариотипирование), пациентки были разделены на группы в зависимости от количества потерь беременности в анамнезе. На 5 этапе выполнения работы проводилась разработка прогностических моделей «больших акушерских синдромов», изучалась их эффективность с

определением специфичности и чувствительности и построением ROC-кривых.

В работе использованы современные методы диагностики: молекулярно-генетические методы идентификации полиморфных вариантов генов, хромосомный микроматричный анализ, неинвазивный пренатальный тест. Особенно следует отметить высокоинформативные и современные методы математической обработки полученных данных, позволившие соискателю сделать обоснованные выводы, установить статистически значимые закономерности.

Результаты собственных исследований представлены в 3 главе. Диссертантом проведен многосторонний анализ анамнестических, клинических и молекулярно-генетических показателей пациенток, перенесших «большие акушерские синдромы». Установлено значение нескольких полиморфизмов генов в генезе данной патологии. Однако, как справедливо отмечает соискатель, отдельные полиморфизмы не играют решающей роли в этиопатогенезе, изучаемой патологии, поэтому вполне обоснованным и логичным представляется следующий шаг, направленный на поиск сочетаний нескольких полиморфных генетических вариантов. Кудрявцевой Е.В. удалось обнаружить несколько критически значимых сочетаний полиморфизмов, имеющих важнейшее значение в формировании «больших акушерских синдромов». Эти данные легли в основу создания оригинальной компьютерной программы, определяющей риск данной патологии у конкретной пациентки и, соответственно, тактику ведения беременности, целесообразность назначения таргетной профилактики.

Четвертая глава посвящена изучению диагностических возможностей нового метода неинвазивного пренатального тестирования, основанного на выделении свободной ДНК плода в сыворотке крови матери, как в отношении выявления наиболее значимых анеуплоидий у плода, так и прогнозирования осложнений в течение беременности у матери. Идея создания прогностической модели в отношении «больших акушерских

синдромов» с учетом результатов комбинированного пренатального скрининга первого триместра и неинвазивного пренатального теста представляется весьма интересной, т.к. это позволит решить сразу несколько диагностических и прогностических проблем. Диссертантом впервые в России на популяционном уровне показана высокая специфичность и чувствительность неинвазивного пренатального теста в выявлении наиболее важных анеуплоидий у плода. Причем, некоторые показатели комбинированного пренатального скрининга (РАРР-А) показали существенную прогностическую значимость и вошли в правило прогноза преэклампсии и ЗВУР. Неинвазивный пренатальный тест не продемонстрировал подобных потенций, хотя соискателем отмечена взаимосвязь между преэклампсией и низкой фетальной фракцией свободной ДНК плода.

В 5 главе представлены результаты исследования роли нарушений хромосомного аппарата у плода в генезе невынашивания беременности. Соискателем выполнен сравнительный анализ диагностических возможностей двух методов: имеющего многолетнюю историю цитогенетического кариотипирования и новейшего метода молекулярного кариотипирования - хромосомного микроматричного анализа. Важнейший вывод из этой части работы состоит в том, что с помощью хромосомного микроматричного анализа удалось доказать, что дефекты хромосомного аппарата у эмбриона встречаются с одинаковой частотой как при спорадическом, так и привычном выкидыше. Диссертантом убедительно показаны преимущества и ограничения каждого из этих диагностических тестов.

Шестая глава диссертации содержит результаты разработки прогностических моделей «больших акушерских синдромов» и их составляющих: преэклампсии, плацентарной недостаточности (ЗВУР), преждевременных родов и антенатальной гибели плода. Соискателю удалось разработать высокоэффективные правила прогноза, специфичность и

чувствительность которых заметно повышается при включении в них молекулярно-генетических показателей. Исключение представляет правило прогноза, касающееся антенатальной гибели плода, которое имеет низкие показатели специфичности и чувствительности. Объяснение этому факту соискатель обоснованно видит во влиянии множества, трудно идентифицируемых факторов (инфекции, вредные производственные воздействия, экологические факторы и др.).

Заключение диссертации представляет собой обобщение полученных результатов в сравнение с данными других авторов. Причем, диссертант не уклоняется от дискуссии даже по самым острым и неоднозначным вопросам, находя убедительные аргументы в пользу собственной позиции. Выводы диссертации полностью соответствуют задачам исследования и четко аргументированы. Практические рекомендации следуют из результатов диссертационного исследования, имеют высокую степень надежности и могут быть использованы в широкой клинической практике.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Мелкие недочеты и стилистические погрешности не умаляют значения выполненной работы и не ставят под сомнение выводы и практические рекомендации.

В плане дискуссии возникли следующие вопросы:

1. В настоящее время в клиническую практику внедрен метод прогноза преэклампсии, основанный на результатах комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности в сочетании с исследованием плацентарного фактора роста. В чем преимущества вашей прогностической модели в сравнении с уже существующей?
2. Существует мнение, что тяжелые хромосомные повреждения плода характерны для первого спорадического выкидыша, в то время как при привычной потере беременности эта причина уходит на второй план, уступая приоритетное место другим факторам (лютеиновая недостаточность, инфекции, аномалии

матки и др.). В вашей работе вы пришли к прямо противоположным выводам, как вы это объясняете?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации написан в доступной форме, содержит всю необходимую информацию. Прочтение автореферата дает полное представление о сути выполненной работы, ее научной новизне и практической значимости.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 33 научных работы, в том числе 19 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, для опубликования основных научных результатов диссертационных работ. Опубликовано 3 учебных пособия и 1 методические рекомендации для врачей. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Положения диссертации Кудрявцевой Е.В. прошли широкую экспертизу и были представлены на различных отечественных и зарубежных научных форумах, научно-практических конференциях и конгрессах.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор разработала концептуальные подходы к достижению поставленной цели исследования, полностью провела сбор первичного материала, его обработку, осуществила анализ результатов и интерпретацию полученных данных, участвовала в публикации результатов выполненной работы, формулировке выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Кудрявцевой Елены Владимировны на тему «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» является законченной полноценной научно-квалификационной работой, в

которой решена научная проблема: раннее прогнозирование осложненного течения беременности, имеющая важное медицинское и социально-экономическое значение. Научная новизна, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов исследования позволяет 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Кудрявцевой Елены Владимировны на тему «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика» обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, дата заседания – 02.11.2020 г., протокол №6.

Доктор медицинских наук, профессор
(специальность – 14.01.01
Акушерство и гинекология)
Заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России

Долгушина

Долгушина Валентина Федоровна

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Телефон: +7(351)232-73-71
e-mail: dolgushinavf@yandex.ru

Подпись доктора медицинский наук,
профессора Долгушиной В.Ф. заверяю

