

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 Мантровой Дианы Алексеевны на тему «Синдром задержки роста плода: клинико-иммунологические и морфологические параллели», 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, расширяющая представления о патогенезе задержки роста плода, а также включающая алгоритм диагностики и профилактики задержки роста плода, что позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы;

предложена оригинальная научная гипотеза, состоящая в том, что определение антигликановых антител в периферической крови матери и выявление особенностей гликокаликса в структурных элементах плаценты при задержке роста плода позволяет своевременно диагностировать и верифицировать раннюю форму задержку роста плода от поздней, а также профилактировать данную когорту беременных;

доказана перспективность использования новых идей в науке и практике. Так в работе были исследованы особенности клинико-анамнестических данных и выделены факторы риска формирования задержки роста плода. Были выявлены изменения плаценты при иммуногистохимическом исследовании в виде наиболее выраженных количественных изменениях состава концевых фрагментов гликанов в апикальной мембране фетальной эндотерия при ранней форме задержки роста плода, и изменения внутренних фрагментов углеводных цепей

гликанов в апикальной мембране синцитиотрофобласта и эндотелии терминальных ворсин при поздней форме. А также с помощью микрочипового метода были определены сигнатуры: при ранней форме задержки роста плода сигнатура состоящую из 2 антител, а при поздней из 6 антител;

введены новые понятия, позволяющие своевременно диагностировать и профилировать задержку роста плода. На основании анализа клинико-анамнестической характеристики выделены факторы риска формирования задержки роста плода, что позволяет выделить когорту женщин для динамического наблюдения. Впервые представлена характеристика антиуглеводных антител при задержке роста плода и рассчитана прогностическая значимость аутоантител с учетом форм задержки роста плода. Кроме того, проведено изучение и выделены особенности гликокаликса в структурных элементах плаценты, что позволяет раскрыть новые звенья патогенеза данного осложнения беременности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что были доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений об изучаемом явлении. Так, были предложены клинические факторы, позволяющие выделять группы риска развития задержки роста плода в определенной когорте пациенток. Кроме того, оценка содержания антигликановых антител в периферической крови беременных при помощи микрочипа может верифицировать раннюю форму задержки роста плода от поздней;

Применительно к проблематике диссертации результативно использовано определение углеводного профиля плаценты методом лектиновой гистохимии, а также определение спектра антител к гликанам микрочиповым методом;

изложены положения, идеи и доказательства, подтверждающие целесообразность проведения исследования антигликановых антител, как

основного механизма в нарушении иммунологической толерантности в развитии задержки роста плода;

раскрыты существенные проявления теории возникновения и развития задержки роста плода, обсуждены имеющиеся в литературе противоречия и выявлены новые проблемы, требующие проведения дальнейших исследований в этой области. Кроме того, выявлены новые диагностические подходы к развитию задержки роста плода с учетом ее различных форм, путем использования гликочипа;

изучены факторы, влияющие на возникновение и развитие задержки роста плода. Доказана перспективность вышеизложенных методик с целью предикции данного осложнения беременности. Так, было показано, что хронический заболевания мочевыделительной системы и органов дыхания, а также отягощенный акушерский и гинекологический анамнез позволяют выделить группу риска по развитию задержки роста плода. Кроме того, в работе показано, что определение антигликановых антител в периферической крови матери, позволяют верифицировать раннюю форму задержки роста плода от поздней формы. Также был изучен гликокаликс в структурных элементах плаценты при помощи иммуногистохимии, который позволяет выявить новые звенья патогенеза задержки роста плода с учетом ее форм. Разработанная модель позволяет заблаговременно прогнозировать задержку роста плода, что может улучшить течение беременности и перинатальные исходы;

проведена модернизация существующей тактики ведения пациенток с ранними и поздними формами задержки роста плода, позволяющая выявить группу высокого риска и своевременно начать лечебно-профилактические мероприятия.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую деятельность акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии диагностики задержки роста плода;

определены перспективы практического использования теории на практике, а в частности предложенного алгоритма тактики ведения пациенток с задержкой роста плода, что позволит улучшить перинатальные и неонатальные исходы;

создана система практических рекомендаций для оптимальной тактики ведения пациенток с задержкой роста плода;

представлены методические рекомендации диагностических сигнатур антигликановых антител при задержке роста плода, позволяющие верифицировать ее различные формы. А также выделены и обоснованы факторы риска формирования задержки роста плода, которые позволят своевременно идентифицировать пациенток с высоким риском развития данной патологии беременности и разработать тактику ведения таких пациентов;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании. В работе были использованы современные методы сбора и обработки информации. Статистический анализ был произведен на персональном компьютере с применением специальной статистической программой обеспечения «SPSS Statistics22.0» для операционных систем Windows была произведена статистическая обработка данных полученных в ходе исследования. На первом этапе определялся формат данных, а именно номинальный, порядковый или интервальный. Для оценки и сравнения групп в ходе работы были выбраны следующие непараметрические тесты: тест Уайта, применяющийся для малых выборок (данный анализ был проведен вручную

с использованием калькулятора и таблиц значений F); U тест по методу Вилкоксона-Манна-Уитни применяется для несвязанных совокупностей при сравнении параметров в 2-х независимых выборках; ранговый коэффициент корреляции по Спирману использовался для выявления корреляции между различными переменными. Для определения степени корреляции, а также для большинства показателей при оценке достоверности между средними значениями выборок рассчитывалась вероятность ошибки p . На основании принятых нормативах, интервал данного показателя менее 0,05, считается значимыми; утверждения с вероятностью ошибки $p \leq 0,01$ – очень значимыми, а показатель в интервале менее 0,001 – максимально значимыми. Если различия p было более 0,05, то считалось, что b статистически не является достоверным. Для проведения дальнейшего анализа подготовка данных выполнялась с помощью SNP_tools версии 1.61 – свободно-распространяемого расширения для MicrosoftExcel. Также в программном продукте WINPEPI версии 10.8 проводилась статистическая обработка определенных данных. Для выявления статистической значимости различий применялись критерии Фишера и Вилкоксона-Манна-Уитни для несвязанных совокупностей;

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

идея базируется на анализе практики поперечного одномоментного исследования на базе акушерского отделения (заведующий д.м.н., профессор Кан Н.Е.), лаборатории клинической иммунологии (заведующий д.м.н. Кречетова Л.В.), ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор академик РАН Сухих Г.Т.);

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по изучению антигликановых антител у женщин с задержкой роста плода;

установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами данных зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Marini M. et al, 2011; Miura Y. et al, 2016; Hofmeyr R. et al, 2017; Sabra S. et al, 2017; Silva-Filho A.F. et al, 2017; Robajac D. et al, 2016; Khong S.L. et al, 2015; Chen Q. et al, 2016; Dall'Asta A. et al, 2017; Giabicani E. et al, 2018; Varki A. et al, 2017);

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, в виде первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки, позволяющие четко сформировать группы и выявить статистические значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере при помощи таблиц «Microsoft Excel» (2018) и программы «Statistica» v.13.0, StatSoft Inc. (США);

Личный вклад соискателя состоит в:

Во включенном участие на всех этапах процесса, непосредственном участии соискателя в определении и постановке целей и задач работы, разработке дизайна, систематизации данных литературы по теме диссертации и анализе клинико-anamнестических данных. Автором лично выполнена обработка и интерпретация экспериментальных данных. Автор осуществлял ведение части пациентов в дородовом и послеродовом периоде, проводя родоразрешение и забор биологического материала. Автор проявлял личное участие в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Мантровой Д.А. является научно-квалификационной работой и полностью 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 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01

Председатель комиссии

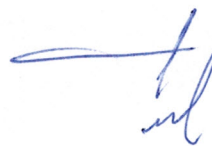
доктор медицинских наук, профессор



Шмаков Р.Г.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Баев О.Р.

доктор медицинских наук, профессор



Ходжаева З.С.

«10» июня 2020 г.