

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Фроловой Наталии Ивановны на тему: «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология в диссертационный совет Д 001.038.02 ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Актуальность темы диссертации.

Данная работа посвящена одной из актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, а именно сохранению репродуктивного потенциала россиянок, снижению материнской смертности и профилактика репродуктивных потерь в связи с неблагоприятной демографической ситуацией, ростом гинекологической заболеваемости и осложнений беременности у молодых женщин. Несмотря на усиление в последние годы мер социальной поддержки материнства, в стране не обеспечивается даже простое воспроизводство населения. Помимо регрессивного типа возрастной структуры населения негативным трендом, определившимся в России к началу третьего тысячелетия и существенно влияющим на современные медико-демографические показатели, является значительное ухудшение состояния репродуктивного здоровья женщин и мужчин, а также здоровья детей и подростков [Радзинский В.Е., 2013; Уварова Е.В., 2013]. Гинекологические заболевания, в свою очередь, вносят существенный вклад в формирование акушерских осложнений, повышающих риск и число репродуктивных потерь.

Таким образом, в условиях современной демографической ситуации проблемы здоровья женщин молодого фертильного возраста, несущих основную демографическую нагрузку, без преувеличения, имеют особую медико-социальную значимость, поскольку определяют здоровье новорожденных и детей, и, следовательно, последующих поколений [Фролова Н.И. и др., 2015].

Развитие и внедрение в клиническую практику индивидуальной (молекулярной) и предиктивной (предсказательной) медицины, понимание роли эпигенетических факторов в патогенезе заболеваний [Ванюшин Б.Ф., 2013; Cazaly E. et al., 2019]

открывают широкие возможности выявления предрасположенности не только к развитию соматической патологии, но и осложнениям беременности [Баранов В.С., 2009; Barua S., Junaid M.A., 2015; Белокрыницкая Т.Е. и др., 2019]. Такие индивидуализированные подходы позволят принять определенные организационные и медицинские меры для профилактики развития осложнений, ассоциированных с риском репродуктивных потерь и долгосрочными негативными последствиями для воспроизводственных ресурсов популяции в целом.

В связи с этим исследование предикторов и молекулярно – генетических маркеров репродуктивных нарушений и акушерских осложнений, приводящих к материнским и перинатальным потерям, которым посвящено диссертационное исследование Н.И. Фроловой является актуальной значимой для современной практики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Основной целью представленной диссертационной работы Фроловой Н.И. поиск независимых прогностических факторов позволяющих их использовать для выбора правильной стратегии для лечения и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста.

Автором глубоко изучено современное состояние проблемы на основе тщательного анализа 513 источников литературы, из них 215 отечественных и 298 зарубежных авторов. Для достижения поставленной цели автором представлено проспективное и ретроспективное популяционное исследование когорты пациенток молодого фертильного возраста 18-35 лет, проживающих в Забайкальском крае. Представленный в работе клинико-anamnestический анализ, огромный объем лабораторно-инструментального и морфологического исследований, их корректная статистическая обработка, четкого представления обобщенного материала в виде таблиц и рисунков, подробность их описания, а также доскональный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как обоснованные.

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом наблюдений и исследований, выполненных в организациях, имеющих соответствующую лицензию; использованием современных методических приемов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистический анализ данных выполнен на кафедре высшей математики Забайкальского института железнодорожного транспорта (доцент кафедры к.ф.-м.н. Л.Г. Гомбоев, г. Чита), в Центре БИОСТАТИСТИКА (руководитель к.т.н. В.П. Леонов, г. Томск).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на многочисленных конференциях в России и за рубежом. По теме диссертации опубликовано 70 работ, из них 41 – в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации; 7 – в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science; 3 монографии; 10 статей и тезисов на иностранном языке за рубежом. Индекс Хирша автора в РИНЦ равен 8.

Основные положения вынесенные из диссертации включены в клинические рекомендации (протоколы) РОАГ «Медикаментозное прерывание беременности» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 15 октября 2015 № 15-4/10/2-6120) и «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиций профилактики рака» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 02 ноября 2017 г № 15-4/10/2-7676).

Основные положения внедрены в клиническую практику в ряде центральных клиник: ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» и отделения оперативной гинекологии НГУЗ ОАО РЖД «Дорожная клиническая больница ст. Чита-2». Теоретические положения исследования включены в программу лекций и практических занятий на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС и кафедре нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Четкое представление обобщенного материала в виде таблиц и рисунков, подробность их описания, а также доскональный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как обоснованные.

Таким образом, объём проведённого диссертантом исследования по количеству выборки, по разнообразию применённых методов исследования и по спектру изученных параметров не позволяет усомниться в обоснованности и достоверности научных положений, фактов и выводов, представленных в данной работе.

Достоверность и новизна полученных автором результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна не вызывает сомнений. Приоритетным являются предложенная автором новая научная концепция прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у соматически и гинекологически здоровых женщин молодого фертильного возраста, что существенно расширяет представления об обоснованности персонификации стратегии акушерского и перинатального риска. Автором расширены представления о патогенетических механизмах формирования повторных ранних выкидыше, тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у здоровых женщин, не входящих в группу риска этих осложнений.

Приоритетным являются данные, что к развитию тяжелой преэклампсии у соматически здоровых женщин, не имеющих известных факторов риска осложнения, предрасполагают комбинации двух и более мутантных аллелей генов-кандидатов артериальной гипертензии, наиболее значимыми из которых являются AGTR1-1166CC, AGTR2-1675AA, AGT-704CC; eNOS3786CC; eNOS3-894TT, а также их сочетание с мутантным(и) геном(ами) альфа-аддуцина ADD11378TT, гуанин-связывающего протеина GNB3-825TT или цитохрома P-450 CYP11B2-304TT и гетерозиготным носительством генов тромбофилии FVL-1691GA (фактор Лейдена) или FII20210GA (протромбина). Впервые автором получены данные о роли инфекций при беременности, как фактора, детерминирующего реализацию эффектов генов предрасположенности к артериальной гипертензии, у соматически здоровых пациенток с тяжелой преэклампсией без факторов риска её развития. Исследователем впервые установлена предиктивная роль комбинации гетерозиготных вариантов полиморфизма PAI-1-5G4G и FV-1691GA для рецидивирующих ранних потерь беременности у здоровых пациенток, не имеющих известных факторов риска

невынашивания в ранние сроки гестации. Автором разработаны и представлены математические модели прогнозирования риска тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты как основных причин критических акушерских осложнений у матерей молодого фертильного возраста.

Практическую значимость имеют разработанные и апробированные автором модели прогноза тяжелой преэклампсии и ПОНРП у соматически и гинекологически здоровых пациенток. Разработан и апробирован алгоритм ведения женщин с бесплодием, который способствует повышению частоты спонтанного наступления беременности и существенно снижает число неудачных попыток ЭКО. Автором предложена схема медикаментозного аборта при сроках аменореи до 63 дней с уменьшенной дозой мифепристона в комбинации с сублингвальным приемом мизопростола, которая статистически значимо снижала частоту побочных реакций и не увеличивала количества осложнений.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и качество оформления

Диссертация изложена в классическом стиле на 288 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 513 источников, из них 215 отечественных и 298 зарубежных авторов. Работа изложена грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Главы диссертации иллюстрированы 42 рисунками и 59 наглядными таблицами, что существенно облегчает восприятие изучаемого материала.

Соискателем обоснована актуальность темы исследования, предельно четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Высокое знание проблемы позволило Н.И Фроловой определить методы и методологию, требующиеся для решения поставленных задач.

В диссертационной работе автор дает характеристику значительного по объёму ретроспективного и проспективного клинического материала пациенток молодого фертильного возраста 18-35 лет, проживающих в Забайкальском крае.

Диссертационная работа предусматривает четыре этапа. На первом этапе автором изучен репродуктивный потенциал молодежи (18-25 лет) Забайкальского края, который характеризуется низким уровнем репродуктивного здоровья женщин молодого фертильного возраста, несущих основную демографическую нагрузку. Основные причины госпитализаций в гинекологический стационар пациенток 18-35 лет составляют осложнения ранних сроков беременности, абортов, родов и воспалительные заболевания органов малого таза. Ведущим конфаундером этих заболеваний у женщин 26-35 лет является хирургический аборт в анамнезе; осложнения ранних сроков беременности у пациенток 18-25 лет ассоциированы с генитальными инфекциями/ИППП при беременности, что формирует высокий показатель частоты бесплодия в браке.

На втором этапе исследования автор приводит и анализирует результаты выполненных лабораторных и инструментальных исследований. Выявлены предикторы и факторы риска репродуктивно значимых гинекологических заболеваний и репродуктивных потерь. Автор в работе показал, что в популяции женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края, считающих себя здоровыми и планирующих беременность, зарегистрирована высокая частота встречаемости мутантного генотипа MTRR-66GG, что определяет потенциальный риск репродуктивных нарушений, акушерских и перинатальных осложнений. Соискатель показала, что у женщин молодого фертильного возраста выше Автор выделяет значимые факторы риска основных нарушений репродуктивной системы у женщин молодого детородного возраста: ранний возраст сексуального, отказ от использования презерватива, количество половых партнеров более двух, хирургический(ие) аборт(ы) в анамнезе, внутриматочная контрацепция, генитальные инфекции в анамнезе – для воспалительных заболеваний органов малого таза и шейки матки. Автор показала, что у соматически здоровых пациенток молодого фертильного возраста с рецидивирующими самопроизвольными выкидышами и исключенными известными факторами риска невынашивания повышена частота встречаемости гетерозиготного

генотипа PAI-1-5G4G. Существует синергическое взаимодействие между полиморфными локусами генов FVL-1691G>A, FII-20210G>A, MTHFR-677C>T, MTHFR1298A>C, PAI-1-675-5G>4G: комбинации гетерозиготных вариантов минорных аллелей повышают риск повторных ранних выкидышей. Исследователь доказала, что сочетание генотипов PAI-1-5G4G и FV-1691GA может претендовать на роль молекулярно-генетического предиктора. Предикторами тяжелой преэклампсии у соматически здоровых пациенток 18-35 лет, не имеющих известных факторов риска осложнения, являются комбинация двух и более мутантных аллелей генов-кандидатов на артериальную гипертензию (AGTR1-1166CC, AGTR21675AA, AGT-704CC; eNOS3-786CC; eNOS3-894TT) или их сочетание с мутантным(и) геном(ами) альфа-аддуцина ADD1-1378TT, гуанин-связывающего протеина GNB3-825TT или цитохрома P-450 CYP11B2-304TT и гетерозиготным носительством генов тромбофилии FVL1691GA (фактор Лейдена) или FII-20210GA (протромбина). Клинической реализации эффектов генов-кандидатов способствуют системные и локальные инфекционные процессы во 2-3 триместре беременности.

На третьем этапе исследования автор разработал прогностические модели ведущих причин критических акушерских состояний. Исследователь показала, что математическое прогнозирование служит эффективным инструментом выделения контингентов риска тяжелой преэклампсии и ПОНРП у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста. Предикторами повышенного риска преэклампсии являются бактериурия, ОРВИ, острый цервиковагинит во 2-3 триместре беременности предикторами ПОНРП – сочетание генотипов PAI-1-5G4G с FV1691GA или MTHFR-677CT, задержка роста плода, плацентарные нарушения, плод мужского пола, преэклампсия, патология амниона, инфекционные процессы при беременности, табакокурение.

Разработанные модификации алгоритмов ведения пациенток с бесплодием позволило исследователю повысить доступность медицинской помощи для сельских жительниц в 1,4 раза и улучшить результативность лечения супружеских пар в 1,6 раза; в группе пациенток с длительностью бесплодия до 5 лет увеличить число спонтанных зачатий в 9,8 раза, результативность лечения методом ЭКО – в 1,7 раза.

Усовершенствованный автором метод медикаментозного прерывания беременности уменьшает частоту побочных реакций в 1,3 раза, не повышая числа осложнений и не снижая эффективность.

На четвертом этапе автором определены пути минимизации риска репродуктивных нарушений.

Выводы диссертации сформулированы грамотно, подтверждены достоверными результатами, полученными автором в процессе проведения научной работы, являются логическим завершением научного исследования, свидетельствуют о том, что автор полностью справился с поставленными целью и задачами. Представлен детальный обзор литературы, где отражены доступные сведения по изучению данной проблемы как в нашей стране так и за рубежом.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Автором выполнено большое фундаментальное исследование, имеющее научное и практическое значение. Работа выполнена на высоком методическом уровне, полученные результаты объективны и достоверны, изложены в логической последовательности.

Оформление диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК. Объем научной информации достаточен для обоснования основных положений научной работы. Данные, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны. Они имеют важное практическое и научное значение.

Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ВАК РФ, отражает основное содержание исследования. При изучении диссертационной работы и автореферата замечаний нет. Вместе с тем имеются вопросы:

1. По какому принципу вы выделили группу репродуктивно-значимых гинекологических заболеваний?
2. Можно ли и каким образом снизить риск повторного выкидыша при гетерозиготном генотипе PAI-1?
3. Как снизить риск повторных потерь беременности при генотипах, ассоциированных с нарушением фолатного обмена, если выкидыш произошел на фоне приема фолатов?

Заключение

Диссертационная работа Фроловой Наталии Ивановны «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной, самостоятельной научно – квалификационной исследовательской работой, позволяющей решить актуальную научную проблему акушерства и гинекологии, а именно усовершенствование систему прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, объему проведенного исследования, уровню его исполнения, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов представленная работа соответствует требованиям, которым должна отвечать диссертация на соискание ученых степеней, установленных п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с ред. 2018г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Научные специальности 14.03.03., 14.01.01

 Т.М. Соколова

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университета» МЗ РФ

E-mail: rectorat@ngmu.ru., тел. 8-913-984-5258

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.М. Соколовой заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ
профессор

 М.Ф. Осипенко