

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной работе
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы
народов» Министерства науки и
высшего образования Российской



Федерации
доктор филос. наук, профессор
Кирабаев Нур Серикович

Кирабаев Нур Серикович 2020 г.

ОТЗЫВ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Фроловой Наталии Ивановны на тему: «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

Актуальность темы диссертационного исследования. Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин Российской Федерации в настоящее время не теряет своей остроты и все еще далека от окончательного решения (Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., 2016). В последние десятилетия на территории страны сформировались стойкие негативные демографические тенденции, при сохранении которых численность россиян к 2050 году может уменьшиться на треть, а к 2100 году – более, чем вполовину. Наряду со вкладом продолжающегося ухудшения репродуктивного здоровья населения в целом, демографическая ситуация может фатально усугубиться вследствие неуклонного снижения численности подростков и молодых женщин – демографического резерва нации. По данным Росстата (2019), сегодня более трети беременностей (35,6%) и четверть родов (25,6%) осложняются анемией, 6% - сахарным диабетом. Из общего числа завершенных гестаций 4,4%

заканчиваются преждевременными родами, 4,0% – абортами. Более 30% детей в стране рождаются больными или заболевают в период пребывания в родильном доме (31,5%), а 3,3% имеют врожденные аномалии. В то же время за период 2002-2019гг. численность подростков 15-19 лет, проживающих в России, уменьшилась на 45,7% (2002г. – 12,8 млн; 2019г. – 6,95 млн), женщин 15-49 лет – на 13,2% (2002г. – 39,96 млн; 2019г. – 34,68 млн). В этих реалиях значимость для семьи и общества каждой беременности, которая должна закончиться деторождением, трудно описать, здоровье каждой будущей матери становится поистине бесценным, а повышение репродуктивного потенциала подростков и молодых женщин в масштабах страны является важной составляющей системы обеспечения национальной безопасности.

Понятие «репродуктивный потенциал», предложенное В.К. Юрьевым (2000) для девушек-подростков, с учетом результатов ряда разноплановых клинико-социальных исследований (Кротин П.Н., 1998; Хамошина М.Б., 2005; Семятов С.М., 2009; Лебедева М.Г., 2010, Лещенко О.Я., 2011) существенно обогатилось и сегодня фактически означает способность женщины любого возраста при желании благополучно реализовать свою репродуктивную функцию. Однако не вызывает сомнений тот факт, что решение любых вопросов, касающихся репродуктивного здоровья женщин, должно учитывать как региональные аспекты организации акушерско-гинекологической помощи, так и индивидуальные особенности будущей матери, которые могут влиять на ее здоровье и, уже в раннем репродуктивном периоде жизни, так или иначе определять степень акушерского и перинатального риска.

В XXI веке безальтернативным стратегическим подходом к возможному снижению риска заболеваний и их осложнений, в том числе в акушерстве и гинекологии, служит его прогнозирование, что соответствует парадигме 4П - медицины, с доминированием принципов «предикции» и «превентивности» (Пальцев М.А., Белушкина Н.Н., Чабан Е.А., 2015). Поэтому проведенное Фроловой Наталией Ивановной диссертационное исследование, которое имеет целью усовершенствовать систему прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста, чрезвычайно актуально и своевременно, а его результаты имеют огромное медико-социальное, фундаментальное и прикладное значение.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Новизна исследования несомненна. Автором выявлены и подтверждены качественно новые закономерности формирования репродуктивного потенциала молодых женщин с учетом предстоящего материнства. Разработана оригинальная научная концепция системного подхода к прогнозированию и профилактике

репродуктивных нарушений и репродуктивных потерь у женщин раннего и оптимального фертильного возраста, доказана перспективность ее использования на практике на примере Забайкальского края.

Получены приоритетные данные о генетических детерминантах развития тяжелой преэклампсии у женщин группы исходно низкого риска. Описаны наиболее значимые комбинации двух и более мутантных аллелей ряда генов-кандидатов артериальной гипертензии, а также их сочетание с мутантными геномами альфа-аддуцина *ADD1-1378TT*, гуанин-связывающего протеина *GNB3-825TT* или цитохрома P-450 *CYP11B2-304TT* и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина). Показана роль инфекций при беременности как конфаундера реализации этих генетических детерминант.

Определено патогенетическое значение комбинации гетерозиготных вариантов полиморфизма *PAI-1-5G4G* и *FV-1691GA* как возможного предиктора рецидивирующих ранних потерь беременности у исходно здоровых пациенток.

Автором предложены принципиально новый подход и новые способы повышения эффективности формирования контингентов риска тяжелых акушерских осложнений, ассоциированных с материнской и перинатальной смертностью, а также реализации территориальных программ по преодолению бесплодия. Определены предикторы и разработаны модели математического прогноза риска тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток с исходно низкой степенью акушерского риска. Создана система электронного анкетирования пациенток с бесплодием и контроля качества оказания специализированной помощи бесплодным парам.

На основании результатов исследования, подтверждающих значение ВПЧ-инфекции в патогенезе преждевременных родов, высказана гипотеза о целесообразности смещения возрастных границ первичного цервикального скрининга у пациенток молодого возраста, имеющих факторы риска интраэпителиальных цервикальных поражений.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. В результате проведенного исследования получены данные фундаментального характера, существенно расширяющие представления о патогенезе тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и невынашивания беременности - причин материнских и плодовых репродуктивных потерь.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы комплекс современных высокоинформативных методов

исследования, включая молекулярно-генетические, а также электронный мониторинг и технологии баз данных.

Обосновано прикладное значение возможной верификации сочетаний полиморфных вариантов генов-кандидатов артериальной гипертензии, нарушений гемостаза и тромбофилии для расширения границ и повышения результативности формирования из числа соматических здоровых пациенток 18-35 лет контингентов риска тяжелых акушерских осложнений, ассоциированных с материнской и перинатальной смертностью, подлежащих угрозометрической диспансеризации.

Определены предикторы риска и разработаны эффективные модели прогноза тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у соматически и гинекологически здоровых пациенток. Предложена авторская модификация системы организации специализированной помощи бесплодным парам, разработан и апробирован клинически эффективный алгоритм ведения женщин, страдающих бесплодием, способствующий повышению частоты спонтанного наступления беременности и результативности программ ЭКО.

Научно обоснован новый подход к целесообразности первичного цервикального скрининга в более молодом возрасте и необходимость обследования подростков, имеющих факторы риска интраэпителиальных цервикальных поражений. Проведена модернизация схемы медикаментозного аборта при сроках аменореи до 63 дней с уменьшенной дозой мифепристона в комбинации с сублингвальным приемом мизопростола, которая значительно снижает частоту побочных реакций, не увеличивая частоту осложнений.

Концептуально обоснована необходимость персонифицированной прегравидарной подготовки молодых женщин, в том числе условно здоровых. Показано, что в современных условиях лидирующими медико-социальными факторами риска репродуктивных нарушений и потерь являются алиментарный дефицит фолатов (88,3%) и бессимптомно протекающие генитальные инфекции (66,0%).

Практическому здравоохранению предложены научно обоснованные практические рекомендации, экстраполируемые на другие регионы страны. Результаты диссертационного исследования включены в федеральные клинические рекомендации «Медикаментозное прерывание беременности» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 15 октября 2015г. № 15-4/10/2-6120) и «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (утверждены информационным письмом МЗ РФ 02 ноября 2017г. № 15-4/10/2-7676), а также в региональные клинические рекомендации «Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин»,

утвержденные Забайкальской Медицинской Палатой и Минздравом Забайкальского края (приказ №833/р от 18 июня 2018 г.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в клинической практике лечебно-профилактических учреждений, оказывающих акушерско-гинекологическую помощь. Научные положения, разработанные автором, могут быть внедрены в учебный процесс вузов, в программы обучения ординаторов и циклов повышения квалификации врачей-специалистов и средних медицинских работников по соответствующим разделам акушерства и гинекологии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность и объективность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений. Исследование имеет сложный дизайн, включающий четыре этапа, на каждом из которых реализуется конкретная цель и решаются его задачи. Идея базируется на обобщении передового опыта при непосредственном участии автора.

Обоснованность полученных результатов подтверждена достаточным фактическим материалом, адекватным анализом массива данных, сформированных при использовании комплекса современных методов исследований (включая молекулярно-генетические), с помощью пакета статистических программ, позволивших применить необходимые методы математико-статистической обработки, рекомендуемые для медицинских научных исследований.

Полученные результаты освещены на 32 международных и всероссийских конгрессах и конференциях и представлены в 70 публикациях в отечественной и зарубежной научной печати, из них 41 – в научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 7 – в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science. По результатам исследования опубликованы 3 монографии, 10 статей и тезисов на иностранном языке за рубежом. Индекс Хирша автора в РИНЦ равен 8.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа Фроловой Наталии Ивановны по сути изучаемой проблемы соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, поскольку является клиническим исследованием, посвященным изучению основных предикторов и конфаундеров репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста и усовершенствованию

системы их прогнозирования и профилактики. Указанная область исследования соответствует следующим пунктам паспорта специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология:

п.1. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины;

п.3. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний;

п.4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных;

п.5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику.

Оценка содержания диссертации. Диссертация написана грамотным литературным языком, хорошо иллюстрирована 42 рисунками и 59 таблицами. Структура работы, последовательность изложения фактического материала и содержание глав отвечают цели и задачам диссертационного исследования и соответствуют требованиям к оформлению рукописи. Работа изложена на 288 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (в трех из которых представлены результаты собственных исследований), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 513 источников, 215 - отечественных и 298 - зарубежных авторов.

Во введении аргументирована актуальность избранной темы, обоснованы цель и задачи исследования, описаны новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, отражен личный вклад автора и освещены публикации по теме диссертации.

В обзоре литературы на основании анализа достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников полноценно отражены основные аспекты проблемы, рассматриваемой в диссертации.

Во второй главе представлены дизайн и методология проведенного исследования, которые позволяют решить поставленные задачи. Дана характеристика групп пациенток, включенных в исследование на различных его этапах, описаны методы исследования, в том числе статистические.

В третьей главе на примере Забайкальского края аналитически представлена динамика основных демографических показателей за пятилетний период, представлены данные о высокой распространенности репродуктивных нарушений у женщин молодого репродуктивного возраста.

В четвертой главе представлены выявленные конфаундеры различных репродуктивных нарушений. На основании полученных результатов автором сформулированы рекомендации по профилактике долгосрочных репродуктивных потерь. Дано концептуальное осмысление акушерских осложнений как фактора риска репродуктивных и материнских потерь, с учетом исследований генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском осложнений беременности и репродуктивных потерь.

В пятой главе автором представлены разработанные математические модели прогноза наиболее значимых с точки зрения репродуктивных потерь осложнений беременности – тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, обоснованы предложения по минимизации риска репродуктивных нарушений.

В главе, посвященной обсуждению результатов исследования, дан подробный анализ полученных результатов, их оценка с позиции клинициста, а также проведено сопоставление с данными и мнением других исследователей. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о сформировавшемся ученом и враче-специалисте, умеющем решать актуальные научные задачи, систематизировать и концептуально оценивать полученные результаты, преломлять их в свете возможного технического решения многогранных аспектов изучаемой проблемы.

Диссертация отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора, завершается 15 выводами и 8 практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Выводы, сформулированные в работе, обоснованы, вытекают непосредственно из полученных автором результатов, полностью раскрывают поставленные задачи и имеют большое научно-практическое значение. Практические рекомендации отражают клиническую направленность диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает всю красоту палитры полученных автором результатов, которые в должной мере освещены в широкой научной печати (70 публикаций по теме работы, в том числе 41 - в изданиях, рекомендованных ВАК, 7 – в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science). Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению и стилю изложения работы нет.

В порядке научной дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Считаете ли Вы алиментарный дефицит фолатов лидирующим прекоцепционным фактором риска, типичным для всей современной российской популяции женщин раннего фертильного возраста, или это в

большей степени региональная особенность Забайкальского края? Какова, на Ваш взгляд, взаимосвязь фолатного дефицита и сочетания гетерозиготных вариантов генов *PAI-1-5G4G* и *MTHFR-677CT*, повышающего риск повторного выкидыша? Что первично?

2. Насколько значима, по Вашим данным, взаимосвязь ВПЧ-инфекции и дефицита фолатов в молодом возрасте с точки зрения пролиферативных рисков и репродуктивных потерь? Усиливает ли их сочетание конфаундерный эффект реализации риска репродуктивных нарушений с возрастом?

3. С учетом полученных Вами данных и сформулированных рекомендаций насколько весомым Вы считаете потенциальный вклад в формирование репродуктивного здоровья фактора использования молодыми женщинами с контрацептивной или лечебной целью комбинированных оральных контрацептивов, фортифицированных физиологической дозой фолатов? Считаете ли Вы гипотетически возможным в той или иной степени контролировать таким образом экспрессию генов-кандидатов, которые Вы выделили как предикторы риска акушерских осложнений и репродуктивных потерь?

Заключение. Диссертационная работа Фроловой Наталии Ивановны «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», является законченным самостоятельно выполненным научно-квалификационным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований и разработанных положений предложено решение актуальной научной проблемы - усовершенствование системы прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого фертильного возраста, имеющей важное значение для развития соответствующей отрасли медицины.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Фроловой Наталии Ивановны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04. 2016г. №335, от 02 августа 2016г. №748, от 28.08. 2017г., от 01.10. 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Фроловой Наталии Ивановны «Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста» обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, протокол № 15 от 03 июня 2020 года.

Отзыв составил профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология), доцент

С.М. Семятов

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология), профессор

В.Е. Радзинский

Ученый секретарь Ученого совета РУДН, доктор физико-математических наук, профессор



В.М. Савчин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, www.rudn.ru

e-mail: science@rudn.ru