

ОТЗЫВ

официального оппонента Олиной Анны Александровны на диссертационную работу Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность исследования

Репродуктивные потери являются предметом пристального изучения в связи с их высокой социальной значимостью и влиянием на демографическую ситуацию. Неразвивающаяся беременность вызывает особый интерес исследователей так как её доля в структуре невынашивания беременности растет, несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении данной патологии. С одной стороны, это обусловлено многофакторностью этиологии и патогенетических механизмов заболевания. С другой — несовершенством применяемых диагностических методик и отсутствием адекватной системы прогнозирования осложнений, возникающих во время беременности.

Появление современных лабораторных методов, позволяющих изучать протеомный профиль, позволяет расширить представления о патогенетических механизмах осложнений гестации.

В современной литературе имеются исследования, посвященные прогнозированию невынашивания беременности, однако, отсутствие эффективной профилактики данного вида репродуктивных потерь требует продолжения поиска новых прогностических маркеров.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности» представляется чрезвычайно актуальной и своевременной.

анамнестических факторов риска и факторов риска, сопровождающих данную беременность.

Отдельного внимания заслуживает анализ иммунологической реактивности пациенток, который показал диагностическую ценность теста в 6-8 недель беременности. Кроме того, показана связь иммунологической реактивности с нарушением жирового обмена.

Высокой степенью научной новизны могут быть отмечены результаты протеомного анализа, позволившие предложить новую прогностическую модель неразвивающейся беременности не только в первом триместре беременности, но и в 6-8 недель гестации. Кроме того, автор впервые предложил пороговые уровни белков (KV315, APOC-2, TTHY, ANGT) для прогноза неразвивающейся беременности.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведенного исследования, автором дополнены современные представления о патогенезе неразвивающейся беременности.

С помощью современных высокоинформативных методов исследования, включая протеомный и иммуноферментный анализ, выявлена патогенетическая роль белков KV315, APOC2, TTHY и ANGT в генезе неразвивающейся беременности.

Практическому здравоохранению предложена научно обоснованная модель прогноза неразвивающейся беременности в I триместре и алгоритм ранней диагностики.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа соответствует паспорту научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.3. Патологическая физиология

Исследование выполнено в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы «Репродуктивное

здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу женских консультаций ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты исследования дополнили современные представления о патогенезе и факторах риска неразвивающейся беременности.

Разработан новый метод, позволяющий на основании комплексной оценки анамнестических, лабораторных критериев заблаговременно рассчитать персонализированный риск развития НБ на сроке 6-8 недель и в I триместре беременности.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа построена традиционно, представлена на 110 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Программа, контингент, база и методы исследования», трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 41 таблицей. Список литературы включает 120 источников (43 – отечественных и 77 – иностранных авторов).

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы. На основании положений об актуальности, новизны темы исследования, теоретической и практической значимости, сформулированы цель и задачи

работы. Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны наглядно и подробно.

В первой главе отображено современное состояние проблемы неразвивающейся беременности в контраверсионном стиле. Описаны эпидемиология невынашивания беременности в Московском мегаполисе, клиничко-анамнестические факторы риска, иммунологические аспекты и серологические маркёры. Проведенный обзор литературных данных позволил в полной мере определить недостаточность имеющейся информации по проблематике исследования.

Следует отметить, что автор недостаточно внимания уделил описанию имеющихся к настоящему времени прогностических моделей неразвивающейся беременности, что позволило бы более полно осветить актуальность новых подходов к прогнозированию изучаемого вида репродуктивных потерь.

Во второй главе подробно описаны программа, дизайн, контингент, материалы и методы проведенного исследования. Отдельного внимания заслуживает подробное описание хода и методики метаболомного, протеомного анализа, а также высокий уровень представленных статистических методов исследования. Недостатком данной части работы можно считать отсутствие описания методов оценки распространенности неразвивающейся беременности в Московском мегаполисе, что связано с реализацией первой задачи исследования. Также не представлена информация о методе расчета необходимого объема выборки.

Третья глава посвящена клинической характеристике включенных в исследование женщин. С использованием метода отношения шансов выявлены и приведены значимые клиничко-анамнестические факторы риска неразвивающейся беременности.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ обменных и медицинских карт 258 беременных с НБ и 60 пациенток с прогрессирующей беременностью с помощью специально разработанных анкет. После чего был

проведён иммуноферментный анализ, направленный на определение антител к хорионическому гонадотропину человека у всех женщины наблюдаемой когорты с последующим исключением женщин с антителами к β -ХГЧ.

На *втором этапе* исследования, в зависимости от срока неразвивающейся беременности, установленного при помощи УЗИ в I триместре, все женщины были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациентки с гестационным сроком 6-8 недель (n= 52), во вторую группу – 9-10 недель (n= 52), в третью – 10-12 недель беременности (n= 51). В контрольную группу были включены 47 пациенток, беременность которых протекала физиологически и закончилась своевременными родами и рождением здорового ребенка.

В четвертой главе изложены результаты протеомного анализа с последующим сравнительным анализом концентраций выявленных маркёров. Продемонстрированы особенности липидного профиля и иммунологической реактивности женщин с изучаемой патологией.

Пятая глава посвящена разработке двух высокочувствительных и высокоспецифичных прогностических моделей, подтвержденных ROC-анализом.

Шестая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автор проводит их глубокий анализ, а также сравнивает собственные данные с информацией в современной литературе. В данной главе ощущается научно-практический подход в работе над диссертационным исследованием. Проведенный автором анализ позволяет в полной мере оценить адекватность решения поставленных задач.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Полученные результаты диссертационного исследования позволили сформулировать в виде алгоритма рекомендации для практического здравоохранения.

Достоверность полученных результатов, обоснованность и логичность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Список литературы и оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК.

Личный вклад диссертанта в наиболее значимые результаты

Автором лично проведен анализ литературных источников по теме диссертационной работы, определены объём и состав изучаемой выборки, сбор материала, протеомный анализ, выбор методов для обработки полученных данных, статистический анализ и методы программного моделирования (математические методы прогнозирования).

Статистическая обработка материала проведена по общепринятым критериям с использованием компьютерного анализа.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 9 статей в журналах из перечня ВАК РФ или РУДН, 2 - в изданиях, индексируемых в международной базе Web of Science.

Общая оценка работы положительная, имеется ряд орфографических ошибок, но принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В качестве научной дискуссии представляется интересным обсудить несколько вопросов:

1. Что Вы понимаете под высокой вероятностью неразвивающейся беременности (отражено в первом положении, выносимом на защиту) и какой критерий был использован для ранжирования на факторы с высокой, средней и низкой вероятностью?

2. Каковы биохимические, патофизиологические механизмы влияния дислипидемии на такой исход беременности, как неразвивающаяся беременность, с учетом изучения в работе разных видов данного осложнения?

3. Возможно ли использование предложенных белковых молекул в качестве прогностических маркеров на прегравидарном этапе?

Заключение

Диссертационная работа Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований представлено достижение актуальной цели - улучшение качества прогнозирования и ранней диагностики неразвивающейся беременности. Научная работа Хаддада Халида по актуальности, научной новизне и теоретической практической значимости, полноте изложения, обоснованности выводов и практических рекомендаций полностью соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пункту 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019 г., а её автор, Хаддад Халид, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Заместитель директора по развитию
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор

А.А. Олина

Подпись профессора Олиной Анны Александровны заверяю:
Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук



О.В. Пачулия

«16» июня 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта"
199034, город Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3. Тел. +7 (812) 328-98-33;
e-mail: iagmail@ott.ru