



## УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке  
Государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения Московской  
области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», доктор медицинских наук,  
профессор РАН

Зароченцева Н.В.



2023г.

## ОТЗЫВ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» о научно-практической значимости диссертационной работы 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 выполненной диссертации.**

Неразвивающаяся беременность (НБ) – одна из основных нерешенных проблем в современном здравоохранении не только в Российской Федерации, но и в большинстве стран мира, так как понимание ее этиологии и патогенеза по настоящее время остаются нерешенными. Установлено, что треть беременностей у здоровых женщин прерывается на преэмбриональном или эмбриональном этапе развития. Десятилетнее наблюдение в России выявило увеличение частоты НБ среди спонтанных абортс с 10–20 до 45–88,6%.

На сегодняшний день, несмотря на наличие большого количества научных работ, определяющих возможные причины и механизмы развития НБ, заболевание остаётся недостаточно изученным.

Среди факторов риска НБ выделяют генетические, аутоиммунные, анатомические, инфекционные, эндокринные, однако, у первобеременных часто отмечается идиопатический фактор при отсутствии клинических проявлений того или иного ранее известного фактора риска. Более того, в настоящее время не выявлено достоверных, информативных серологических, иммунологических маркеров, способных своевременно прогнозировать ранние репродуктивные потери. Именно поэтому возникает необходимость разработки единого подхода к прогнозированию, своевременной диагностике и профилактике заболевания.

Критическая демографическая ситуация в стране, социальный характер проблемы, высокая распространенность, полиэтиологичность НБ и отсутствие достоверных методов прогнозирования и ранней диагностики заболевания диктуют необходимость изучения его патогенеза.

Таким образом, диссертационная работа Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности» является актуальной и своевременной.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

В результате проведенного исследования расширены представления о механизмах развития НБ.

Выявлены и описаны новые серологические предикторы НБ, позволяющие прогнозировать и диагностировать заболевание на ранних сроках беременности, подтверждена их прогностическая значимость, доказана возможность использования на практике. Дополнена концепция влияния дислипидемии, нарушения ангиогенеза и отклонения характера иммунной реактивности в сторону гипо- или гиперреактивности.

Разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать риск НБ в I триместре с точностью до 86,35%, в сроке 6-8 недель – до 88,54%. Для применения в клинической практике и быстроты расчёта персонафицированного риска НБ в I триместре и в сроке 6-8 недель по разработанным моделям созданы онлайн-калькуляторы по QR-кодам:



#### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена грамотно построенным дизайном исследования, достаточным количеством клинического материала. Методы, использованные в работе, современные, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны. Обработка данных и интерпретация результатов, полученных в ходе исследования, произведена с использованием современных методов статистического анализа, включая построение математических моделей с помощью бинарной логистической регрессии с определением порогового значения логистической функции  $P$  с помощью ROC-анализа. Оценка прогностической значимости моделей основывалась на определении чувствительности, специфичности и диагностической эффективности.

Подробно описана методика протеомного анализа. Результаты масс-спектрометрии получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов, использованы специализированные программы анализа.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в

диссертации, научно обоснованы, статистически значимы. Определенные задачи сформулированы корректно, направлены на последовательное и логичное достижение поставленной цели. Выводы и практические рекомендации подтверждены данными, представленными в таблицах и рисунках, вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Суть диссертационной работы полностью соответствует современным мировым направлениям, является актуальной для клинической практики.

Достоверность полученных результатов, отраженных в диссертационной работе, не вызывает сомнений.

#### **Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки**

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

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022), IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022), IX Общероссийском конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2023).

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

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.

Целесообразно внедрение результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов с применением онлайн-калькулятора.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Автором представлены современные патогенетические аспекты НБ. Дополнены сведения о клинико-анамнестических факторах риска ранних репродуктивных потерь.

Практическому здравоохранению предложена научно обоснованная модель прогноза и ранней диагностики НБ в сроке 6-8 недель, что позволяет оптимизировать тактику ведения женщин с высоким риском НБ, используя ряд предложенных в диссертационной работе профилактических мер.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация представлена на 110 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 12 рисунками. Список литературы содержит 120 источников (43 – отечественных и 77 – иностранных авторов).

Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации и списка литературы.

**Во введении** научно обоснована актуальность проблемы и обозначена степень разработанности выбранной темы, раскрыта новизна темы исследования, теоретическая и практическая значимость, обоснованы цель и задачи работы. Представлены положения, выносимые на защиту, описаны методология и методы исследования. Изложены внедрение результатов исследования, личный вклад автора и публикации по теме диссертации.

**Первая глава** «Неразвивающаяся беременность: современное состояние проблемы» (обзор литературы) состоит из 4 подглав, представлена на 17 страницах. Глава написана в классическом стиле, грамотно

структурирована, легко читается. Представленный обзор анализа мировой и отечественной литературы относительно изучаемой проблемы, демонстрирует глубокое понимание автором изучаемого вопроса. Обзор завершается кратким резюме, где сформулированы недостаточно освещенные и перспективные аспекты проблемы.

**Вторая глава** «Программа, контингент, база и методы исследования», где описаны дизайн исследования, методы исследования, оценка клинико-анамнестической характеристики женщин с неразвивающейся беременностью, ЭЛИ-П-Тест-1, метаболомный анализ, протеомный анализ, подготовка пробы, хроматография и масс-спектрометрия, анализ данных и статистическая обработка полученных результатов. Глава проиллюстрирована 2 рисунками. Главу завершает описание методов статистического анализа.

**Третья глава** «Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых групп», в которой отражены результаты анализа когорты из 155 пациенток с НБ и 47 с прогрессирующей беременностью. Подробный статистический анализ данных позволил автору верифицировать наиболее значимые клинико-анамнестические факторы риска НБ.

**Четвертая глава** «Иммуно-биохимические маркеры неразвивающейся беременности» состоит из 15 страниц и подразделяется 4 подглавы. Глава проиллюстрирована 14 таблицами и 5 рисунками. Подробно представлены результаты протеомного анализа, сравниваются анализ концентраций выявленных маркёров, в особенности липидного профиля, и иммунологическая реактивность женщин с НБ.

**Пятая глава** «Прогнозирование неразвивающейся беременности» проиллюстрирована 4 таблицами и 2 рисунками. В данной главе на основании анализа полученных результатов исследований: концентраций выявленных биомаркёров (V-домена лёгкой к-цепи иммуноглобулинов 3-15 (KV315), аполипопротеина С-II (АРОС2), транстиретина (ТТНУ) и ангиотензиногена (АНГТ)), с помощью метода логистической регрессии была построена прогностическая модель НБ в I триместре. На основании полученных

результатов широкого спектра прогностических маркеров НБ в сроке 6-8 недель: (KV315); (АРОС2); смещения иммунологической реактивности сыворотки крови в сторону гипореактивности; дислипидемия; с помощью метода логистической регрессии автором была разработана прогностическая модель НБ в 6-8 недель, ценность которой была подтверждена ROC-анализом.

**Шестая глава** является аналитическим итогом диссертационной работы. В главе представлен подробный анализ полученных соискателем результатов, проведено сопоставление с данными других исследований. Глава изложена в дискуссионном стиле с корректными ссылками на литературные источники.

Представленные в **заключении** выводы и практические рекомендации вытекают из полученных данных и отражают задачи исследования. Ознакомление с диссертацией позволило создать представление об авторе как об опытном, внимательном исследователе-клиницисте, умеющем планировать научные исследования, решать поставленные научные задачи и оценивать полученные результаты. Автореферат соответствует специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.3. Патологическая физиология, тексту диссертации, содержит в себе основные моменты диссертационной работы.

#### **Личный вклад диссертанта в наиболее значимые результаты**

Личный вклад автора состоял в выборе и формулировке темы исследования, наборе клинического материала, самостоятельном проведении ряда лабораторных исследований, а также статистическом анализе проведенных исследований и публикации полученных результатов. По теме диссертационного исследования представлено 11 научных работ (из них 9 статей – в журналах из перечня ВАК РФ или РUDN, 2 – в изданиях, индексируемых в международной базе Web of Science), что достаточно для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа в полной мере отражает личный вклад автора, завершается выводами, практическими рекомендациями, которые соответствуют цели и задачам исследования и содержанию работы в целом.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. В тексте встречаются редкие редакционные ошибки, которые не умаляют значимость и достоинства работы.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Целесообразно внедрение результатов научно-исследовательской работы Хаддада Халида в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов с применением онлайн-калькулятора. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в педагогической деятельности для обучения студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, а также на факультетах дополнительного профессионального образования.

#### **Заключение**

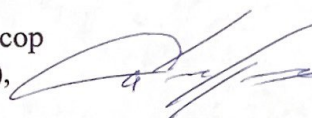
Диссертационное исследование Хаддада Халида на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи - улучшение качества прогнозирования и ранней диагностики неразвивающейся беременности, что имеет важное теоретическое и практическое значение для акушерства и гинекологии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, диссертационная работа Хаддада Халида 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. Автор работы «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 Хаддад Халид, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв о работе заслушан и обсужден на заседании научных сотрудников ГБУЗ МО МОНИАГ (Протокол № 18 от 16 июня 2023 г.)

Рецензенты:

Директор ГБУЗ МО МОНИАГ  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.4. Акушерство и гинекология),  В.А. Петрухин

Руководитель клинико-диагностической  
лабораторией ГБУЗ МО МОНИАГ  
доктор медицинских наук  
(3.3.3. Патологическая физиология), доцент  Т.С. Будыкина

Подпись доктора медицинских наук, профессора Петрухина В.А. и доктора медицинских наук, доцента Будыкиной Т.С. «удостоверяю»

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИАГ  
доктор медицинских наук  
(3.1.4. Акушерство и гинекология)  И.Г. Никольская  
« 16 » \_\_\_\_\_ июня 2023 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»  
ГБУЗ МО «МОНИАГ»  
101000, город Москва, улица Покровка 22А . Тел. 8-495-623-10-54;  
e-mail: guzmoniiag@gmail.com