

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Мальцевой Ларисы Ивановны на диссертационную работу Рамазановой
Фатимы Умаровны «Профилактика повторных репродуктивных потерь
после неразвивающейся беременности», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Невынашивание – наиболее частое осложнение беременности, частота которого не имеет тенденции к снижению, и составляет 2-5 %. Это проблема современного акушерства и гинекологии остается актуальной и социально значимой, ассоциированной с репродуктивными потерями. В условиях сохраняющейся напряженной демографической ситуации в России неразвивающаяся беременность (НБ) приобретает особую медицинскую и социальную значимость, обусловленную не только широкой распространенностью, но и крайне негативным влиянием на показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Доля НБ за последние десятилетия во всем мире существенно возросла – с 20 % до 46 % в структуре всех беременностей. Согласно современным представлениям, в когорте пациенток с репродуктивными потерями НБ составляет 10–20 %, при этом около 80 % приходится на первый триместр.

В настоящее время генез репродуктивных потерь рассматривается с мультифакториальных позиций. Среди наиболее изученных причин неразвивающейся беременности выделяют генетические, эндокринные, анатомические, иммунные и инфекционные факторы. Однако, несмотря на множество исследований, нет единой концепции патогенеза заболевания, что требует дальнейшего поиска причин развития этого осложнения. В целом многие вопросы этиологии и патогенеза остаются неясными. Это несомненно

требует проведения дальнейших более детальных исследований данной проблемы.

Последнее десятилетие в патологии беременных большое внимание уделяют дефициту или недостаточности витамина D. Неразвивающаяся беременность - не исключение. Научный интерес к этой проблеме очень высок, так как выявление связи и закономерностей влияния недостаточности витамина D на течение беременности может быть использовано для улучшения исходов лечения осложнений и профилактику патологии.

Цель, поставленная в диссертационном исследовании, — повысить результативность профилактики повторных репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности — актуальна, своевременна и имеет большое практическое и прикладное значение.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций очевидна и не вызывает сомнений, так как исследование основано на достаточном объеме фактического материала и адекватно построенной программе. Статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

В рамках диссертационного исследования подробно описаны современные лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследований. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость. Использованы современные приборы и специализированные программы анализа.

Научная новизна диссертационной работы очевидна. Автором разработана принципиально новая научная идея о роли недостаточности витамина D в генезе НБ.

Получены приоритетные данные о роли недостаточности витамина D и полиморфизма ряда генов в патогенезе неразвивающейся беременности: рецепторов витамина D - *VDR rs10735810*, генов фолатного цикла *MTHFR rs1801131*, *MTHFR rs1801133*, *MTR rs1805087*, *MTRR rs1801394*, а также индуктора ангиогенеза, отвечающего за плацентацию и инвазию трофобласта, - ген *VEGFA rs3025039*. Недостаточность витамина D установлена более чем у 90 % женщин с НБ, глубокий дефицит выявлен у каждой третьей. Абсолютным фактором риска репродуктивных потерь в первом триместре, связанных с неразвивающейся беременностью, оказалось курение, негативное влияние которого может потенцироваться на уровне рецепторов витамина D, полиморфизм которых AG и GG встречался у 68,3 % таких пациенток. Из генотипов по полиморфизму *MTHFR rs1801131* - гомозиготный генотип AA выявлен у 45,0 % женщин с НБ, гетерозиготный AC – у 38,0 %, что, безусловно, влияло на обеспеченность фолатами и усугубляло неблагоприятное влияние дефицита витамина D. Впервые определены диагностическая ценность и пороговое значение уровня 25(OH)D в сыворотке крови для пациенток с НБ.

Углублены и дополнены сведения о патогенезе неразвивающейся беременности.

Определены клиничко-anamнестические, лабораторные и молекулярно-генетические предикторы НБ, на основании которых разработана математическая модель прогнозирования персонального риска повторных репродуктивных потерь.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Цель исследования сформулирована четко, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах.

Выявленные клиничко-anamнестические, лабораторные и молекулярно-генетические предикторы НБ не вызывают сомнений, а предложенный способ

прогнозирования, лежащий в основе алгоритма клинициста, представляется действенным инструментом повышения эффективности преодоления репродуктивных потерь.

Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. Их достоверность подтверждается использованием современных методов исследования, достаточной выборкой пациенток, адекватным выбором методов статистического анализа.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Рамазановой Фатимы Умаровны выполнена в рамках основного направления научно-исследовательской работы 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 гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712). Исследование соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (п. 3, п. 4).

Ценность для науки и практики результатов работы

Автором существенно расширены современные представления о патогенезе НБ и возможной роли в нем нарушений метаболизма холекальциферола. Доказана взаимосвязь между низким сывороточным уровнем 25(OH)D и риском развития НБ в первом триместре гестации, высказана приоритетная гипотеза о возможной роли полиморфных вариантов генов *VDR* и *MTHFR 677 C> T* в реализации этого риска.

Научно обоснован комплексный, предиктивный и персонализированный подход к ведению пациенток с НБ на ранних сроках гестации в анамнезе, основанный на доказанной гипотезе о патогенетическом вкладе дефицита витамина D в реализацию риска неразвивающейся

беременности. Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма ведения таких пациенток. Полученные результаты воспроизводимы и их можно рекомендовать для использования в клинической практике.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО Медицинского института РУДН.

Структура и оценка содержания работы

Диссертация изложена на 101 странице и имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, в котором сформулированы выводы и практические рекомендации, списка литературы и приложения.

Текст работы иллюстрирован 25 таблицами и 6 рисунками, которые облегчают понимание и восприятие материала. Библиография включает 184 источников, из которых 28 публикаций представлены отечественными источниками, а 156 – иностранными. Работа написана грамотным языком, имеет четкую структуру и логичность изложения. Оформление диссертации соответствует требованиям ГОСТ.

Во введении обоснована актуальность разработанной темы, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, ясно сформулирована цель, задачи соответствуют цели работы.

В обзоре литературы подробно освещены современные представления о неразвивающейся беременности, его неоднозначность и дискуссионность, а также отсутствие решения проблемы. Автором раскрыта тема диссертации, обосновано направление исследований, формулировка цели и задач исследования. Автор в полной мере владеет изучаемой научной проблемой и демонстрирует умение анализировать материал.

Во второй главе описаны материалы и методы, используемые в исследовании, а также представлены методы статистической обработки полученного массива данных.

Третья глава включает клинико-анамнестический анализ состояния здоровья исследуемых групп. Полученные результаты позволили выделить факторы риска неразвивающейся беременности.

В четвертой главе подробно отражены результаты лабораторного и генетического исследования. На основании полученных в ходе исследования данных, представлена собственная патогенетическая концепция развития неразвивающейся беременности.

В пятой главе на основании решений CHAID выделены рисковые классы неразвивающейся беременности. С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель риска НБ.

Шестая глава посвящена обсуждению полученных результатов исследования в сопоставлении с данными других исследователей. На основании результатов исследования автор разрабатывает алгоритм ведения пациенток, страдающих неразвивающейся беременностью.

В обсуждении дан подробный анализ полученных соискателем результатов в сравнении с данными других исследователей. Глава изложена в дискуссионном плане. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе, как о зрелом клиницисте и исследователе, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Диссертация является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, завершается заключением с выводами и практическим рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленной цели, задачам и содержанию исследования. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и отражает полученные результаты.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

В диссертационной работе существенно расширены и углублены представления о патогенезе неразвивающейся беременности и возможной роли в нем нарушений метаболизма холекальциферола. Доказана взаимосвязь между низким сывороточным уровнем 25(OH)D и риском развития НБ в первом триместре гестации, высказана приоритетная гипотеза о возможной роли полиморфных вариантов генов *VDR* и *MTHFR 677 C> T* в реализации этого риска.

В ходе исследования научно обоснован комплексный предиктивный подход к обследованию пациенток с неразвивающейся беременностью, предусматривающий выявление, коррекцию и профилактику недостаточности витамина D на этапе преконцепции, как управляемого фактора акушерского и перинатального риска.

Автором лично проанализирован массив данных, выкопированных 178 историй болезни и родов. Проведена курация всех пациенток, включенных в исследование, статистическая обработка данных, подготовка научных статей к публикации.

Участие автора в сборе первичного материала – более 90 %, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. Выводы, практические рекомендации и научные положения диссертации сформулированы автором лично.

Материалы диссертационного исследования отражены в 17 опубликованных работах (из них 8 статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень, рекомендованный ВАК и РУДН при Минобрнауки России), а также 3 — в изданиях, цитируемых в международной научной базе Scopus, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Достоверность и обоснованность положений, выводов и рекомендаций не имеет сомнений. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В качестве дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Не проводили ли Вы биопсию эндометрия у женщин с повторными потерями беременности для исключения хронического эндометрита, тем более, что косвенные признаки воспаления эндометрия у них были?

2. Какие дозы витамина D Вы использовали для коррекции дефицита, и особенно тяжелого дефицита у Ваших пациенток, и как быстро удавалось достичь желаемого уровня?

3. Нет ли у Вас данных по обеспеченности фолатами женщин с НБ, особенно в связи с высокой частотой выявленных Вами полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы. Есть данные, что глубокий дефицит витамина D нередко сочетается с недостаточной обеспеченностью фолатами.

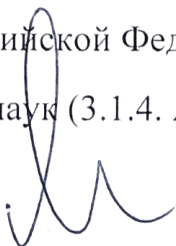
Заключение

Диссертационная работа Рамазановой Фатимы Умаровны на тему «Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – повышение результативности профилактики повторных репродуктивных потерь при неразвивающейся беременности, имеющей теоретическое и практическое значение для акушерства и гинекологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, согласно п. 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, Рамазанова Фатима Умаровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Казанской государственной медицинской академии
— филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор



Мальцева Лариса Ивановна

« 15 » июня 2023 года

420012, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Бутлерова, д. 36; тел.+7(843)267-61-52; факс:+7(843)267-61-51; сайт:
<http://www.kgma.info>; e-mail: kma.rf@tatar.ru

Подпись д.м.н., профессора Мальцевой Л.И. «заверяю».

Ученый секретарь

Казанской государственной медицинской академии
— филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент



Ацель Евгения Александровна