

## ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук Джумалиевой Айсулуу Дамировны на диссертационную работу Кушубековой Айнуры Касымовны, на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

**I. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).**

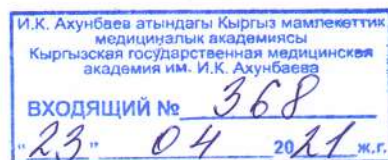
Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важнейшая составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Медицинская и социальная значимость невынашивания беременности (НБ), ее влияние на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, а также на репродуктивное здоровье женщин ставит научные и клинические исследования в этой области в ряд важнейших задач современной медицины.

По данным Всемирной организации здравоохранения, на протяжении нескольких лет НБ составляет 20% от всех желанных беременностей и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и эффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы.

Потери беременности являются полиэтиологичным состоянием, объединяющим различные нарушения, как в репродуктивной системе, так и в организме женщины в целом. Этиология этой патологии разнообразна и зависит от многих факторов и до настоящего времени отсутствует исчерпывающая классификация причин невынашивания беременности, обусловленная трудностями сведения в единую систему многообразных факторов, ведущих к прерыванию беременности.

Среди важнейших задач современного акушерства все еще остается очень актуальным поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Особую важность приобретают разработки новых диагностических подходов, направленных на раннее, досимптоматическое выявление супружеских пар высокого риска по невынашиванию беременности.

В течение ряда лет во всем мире активно изучается взаимосвязь между низким потреблением фолатов с пищей, гипергомоцистеинемией у беременных женщин и риском возникновения акушерских и перинатальных осложнений. В связи с этим особый интерес представляет вопрос о причастности полиморфизмов генов фолатного обмена и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности и формированию врожденных пороков.



Учитывая полную не изученность данного вопроса в Кыргызской Республике, представляет огромный научный интерес работа, направленная на выявление факторов риска и разработку мероприятий прогнозирования, имеющих огромную актуальность и прикладную значимость в снижении частоты репродуктивных потерь в масштабах страны.

Поэтому, диссертационная работа Кушубековой А.К., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и посвященная представлению на основе комплексного анализа факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фолатного цикла разработке мероприятий по снижению частоты репродуктивных потерь является своевременной и весьма актуальной.

## **2. Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационная работа Кушубековой А.К. «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» является научной квалифицированной работой, в которой на основании комплексного исследования доказано, что для современного акушерства характерен высокий уровень невынашивания беременности, который составляет 20,6% из общего количества исходов беременности, а краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данных тенденций до 2020 года.

Детерминирующими факторами риска развития невынашивания беременности являются: наличие наследственной предрасположенности (EF=95,7), стрессовые ситуации в семье (EF=86,4), привычное невынашивание (EF=100,0), гипотиреоз (EF=97,3), гипертоническая болезнь (EF=96,4), гиперандрогения (EF=100,0), НЛФ (EF=97,5), АМК (EF=96,9), ИППП (EF=87,0).

В основе механизмов развития невынашивания беременности являются морфофункциональные изменения при формировании беременности и транзиции фолатного цикла, достоверно ( $p < 0,001$ ) отличающиеся от контрольных, при чем для гомозиготных мутаций характерна трехкратная репродуктивная потеря и большая частота осложнений гестации (EF=86,6), что следует оценивать, как худший вариант носительства генов ( $p < 0,001$ ).

Внедрение разработанного алгоритма прогнозирования невынашивания беременности доказало свою высокую социальную и медицинскую эффективность в снижении частоты репродуктивных потерь. Это указывает, что по тематике, целевой установке, характеру и содержанию полученных результатов, рекомендаций и выводов диссертации соответствует специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), вывода и заключения, сформулированных в диссертации. Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, и практических рекомендации. Список литературы состоит из 120 отечественных и 29

иностранных источников. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 17 рисунками.

Глава 1-ая «Обзор литературы» представляет анализ данных литературы освещающих основные причины и современное состояние проблемы невынашивания беременности в мире. Проанализированы результаты научных исследований и направления, требующие дальнейшего изучения, что стало обоснованием к проведению данного исследования.

Глава 2-я. Клиническая характеристика материала и методы исследований.

Описанный клинический материал и использованные в работе методы исследования, их объем. Проведено динамическое гибридное исследование с ретроспективной и проспективной частями на базе Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМид) МЗ КР.

В соответствии с поставленными задачами на первом этапе исследования проведено поперечное когортное ретроспективное исследование. Сплошным методом изучены данные в абсолютных цифрах из годовых отчетов клинического родильного дома НЦОМид за 2013-2017 годы, оценка тенденций проведена с помощью анализа динамического ряда. Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии.

На втором этапе исследования проведено рандомизированное когортное неослепленное проспективное исследование, для его проведения необходимый объем выборки был рассчитан по Е.Н. Шигану (1987) ( $t=3,2$ ,  $P<0,001$ , 99,9%).

Объектом исследования были 339 беременных женщин, разделенных на 2 группы: 1-я группа (основная) – 189 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 150 условно здоровых женщин.

В целях выявления значимых медико-социальных риск-факторов невынашивания беременности было проведено комплексное углубленное обследование женщин по единой схеме, включающей сбор данных: об особенностях социально-бытовых условий проживания, анамнезе, особенностях течения гестации в предыдущих беременностях, наличие соматической и гинекологической патологии, о характере осложнений, о течении родов и исходах родов для матери, плода и новорожденного.

Оценка степени влияния воздействия предикторов на развитие невынашивания беременности проводилась путем расчета показателей: OR, RR, AR, EF – для определения меры причастности и степени обусловленности фактора риска.

Третьим этапом исследования стало изучение патоморфоза невынашивания беременности, сплошным методом проведено гистологическое исследование 165 образцов послеоперационного abortивного материала у женщин с самопроизвольной потерей беременности в сроках 13-21 недели гестации.

Были изучены следующие структурные элементы эндометрия и плодного яйца: ворсины, межворсинчатое пространство, строма ворсин,

цитотрофобласты ворсин и децидуальная ткань. В окрашенных препаратах оценивалась степень поражения ворсин хориона, изменения его тканевых структур, характер и активность поражения. Для объективной оценки удельного веса структурных элементов эндометрия и плодного яйца использовали стандартную окулярную сетку Автандилова (1977).

В целях изучения причастности полиморфизма генов фолатного цикла к развитию невынашивания беременности в исследование включены 127 беременных женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 74 женщины с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 53 условно здоровых женщин.

В целях выявления генетической предрасположенности к невынашиванию беременности отобраны 4 полиморфных варианта генов метаболизма фолиевой кислоты и витамина В12 - MTHFR, MTR и MTRR, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и фоливо-дефицитными состояниями.

Для решения четвертой задачи объектом исследования стали 278 беременных женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 128 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 150 условно здоровых женщин.

Для оценки медицинской эффективности проведены расчеты исходов лечения на фоне профилактической терапии: PCK – риск исходов в контрольной группе (%), PCO – риск исходов в группе вмешательства (%), RR – относительный риск, SEER – снижение абсолютного риска (%), CRR – снижение относительного риска (%), OR – отношение шансов.

Для оценки социальной эффективности был рассчитан интегральный показатель эффективности QALY (quality adjusted life years) – годы качественной жизни, позволяющий в количественной форме отразить уровень качества жизни женщин с невынашиванием беременности.

Для количественных переменных использовали стандартные методы описательной статистики с расчетом относительных величин (P) и их ошибок ( $m_p$ ), доверительных интервалов, дисперсии,  $\chi^2$  и t-критерия Стьюдента. При межгрупповых сравнениях применяли методы непараметрической статистики (Критерий Манна-Уитни). Оценка влияния пошаговых переменных проведена дискриминантным анализом.

Методы исследования современны и позволяют решить поставленные соискателем задачи, обоснованность полученных результатов доказана статистической обработкой материала.

### Глава 3-я. Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Впервые в КР установлен уровень невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид за пятилетний период (2013-2017 гг.), составивший 20,6% из общего количества исходов беременности, краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года (2013 г. – 1382 случая, а к 2020 г. – 1133,  $t=23,0$ ,  $p<0,001$ ).

Впервые на основе ранжирования конкретизирована прогностическая роль медико-социальных факторов в развитии невынашивания беременности, при этом доказана обуславливающая значимость ряда управляемых предикторов: стрессовые ситуации в семье (EF=86,4), привычное невынашивание (EF=100,0), гипотиреоз (EF=97,3), гипертоническая болезнь (EF=96,4), гиперандрогения (EF=100,0), недостаточность лютеиновой фазы (EF=97,5), аномальное маточное кровотечение (EF=96,9) и инфекции передающиеся половым путем (EF=87,0).

Уточнены патогенетические механизмы формирования невынашивания беременности, суть которых заключается в детальной характеристике морфофункциональной картины abortивного материала, выявившей наличие геморрагических нарушений (36,4%), гормональной недостаточности (33,3%) и воспаления (30,3%), коррелирующих с возрастом женщин ( $r=0,80-0,98$ ,  $p<0,001$ ) и количеством репродуктивных потерь.

Впервые в КР доказана не только прогностическая, но и этиологическая значимость гипергомоцистеинемии (EF=97,0) и транзиций в полиморфных генах фолатного цикла (гомозиготных - EF=86,6 и гетерозиготных - EF=62,0) в реализации репродуктивных потерь и ВПР, для гомозиготной мутации характерны трехкратные потери и выкидыши до 12 недель гестации,  $p<0,001$ , что представляет худший вариант носительства генов.

Впервые для оптимизации прогностических и профилактических мер были использованы подтвержденные методами доказательной медицины факторы риска невынашивания беременности, морфофункциональные изменения и транзиции полиморфных генов фолатного цикла.

Безусловно, полученные автором, научные результаты обоснованы и значимы для развития теории и практики в акушерстве и гинекологии, а именно в части разработки, научного обоснования и внедрения в практику мероприятий, направленных на снижение числа репродуктивных потерь.

### **3. Значимость результатов для науки и производства, полученных автором диссертации**

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне, поскольку научные положения и предложения, сделанные автором, основаны на большом материале с применением современных высокоинформативных методов, адекватных поставленным задачам. Обоснованность и достоверность основных результатов исследования также обеспечена полнотой использованных материалов, адекватностью использованных методических инструментов, глубиной выявленных закономерностей и тенденций.

В соответствии с целью и задачами исследования диссертантом на основе полученных результатов представлена прогностическая таблица факторов риска, которая является инструментом раннего выявления групп риска среди беременных женщин. Доказанная обуславливающая предиктивная значимость мутаций в полиморфных генах фолатного цикла является обоснованием

необходимости профилактического приема больших доз фолиевой кислоты с целью нивелирования репродуктивных потерь.

Для практического здравоохранения, полученные в ходе исследования данные о частоте и структуре репродуктивных потерь являются обоснованием для планирования и внедрения в практическое здравоохранение мер, направленных на повышение качества медицинской помощи беременным женщинам с индивидуально ориентированным подходом к группам риска.

Для врачей практического здравоохранения разработан алгоритм прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Разработанные и внедренные в практику системы здравоохранения автором алгоритм прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь, а также конкретные полученные результаты, направленные на повышение качества медицинской помощи беременным женщинам с индивидуально ориентированным подходом к группам риска отличаются своим большим научно-практическим значением и послужат научным фундаментом для достижения высоких конечных качественных результатов в снижении репродуктивных потерь.

#### **4. Соответствие специальности**

Диссертация Кушубековой А.К. является законченным научным трудом, в которой внутреннее единство всех глав диссертации, направленное на достижение цели работы, решается адекватно поставленным задачам и соответствует специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Основные положения, выводы и заключения диссертации основаны на полученных автором результатах и в полной мере соответствует целям и задачам, решение поставленных задач осуществлению на достаточном объеме исследований, проведением статистической обработки и квалифицированного научного анализа полученных результатов.

#### **5. Оценка публикаций**

Основные положения, выводы и практические рекомендации опубликованы в 7 научных трудах, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК КР, 2 – в зарубежных изданиях (РИНЦ с ненулевым импакт-фактором). В публикациях соискателя отражены все основные положения и результаты проведенного исследования.

#### **6. Соответствие автореферата диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отвечает требованиям ВАК КР (п. 10 «Положения ВАК КР о присуждении ученых степеней в Кыргызской Республике»), предъявляемым к оформлению автореферата.

#### **7. Обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Полученные автором данные, отраженные в основных положениях, выводах и заключении диссертации, можно в целом рассматривать в качестве значительного научного вклада в решении проблемы невынашивания беременности. Полученные результаты исследования позволили рассчитать

прогностическую значимость риск-факторов и алгоритм прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь, которые внедрены в практическое здравоохранение. Оценка медицинской и социальной эффективности позволила в количественной форме отразить уровень качества жизни женщин с невынашиванием беременности.

Следовательно, рассматриваемая диссертационная работа имеет важное практическое значение для врачей семейной медицины и акушеров-гинекологов.

### **Заключение.**

Таким образом, диссертационная работа Кушубековой А.К. на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», по своей актуальности, поставленной цели, методологии исследования, полученным результатам, положениям, выносимым на защиту, выводам, теоретической значимости и практической ценности является новым законченным научным трудом, в котором решены задачи по разработке мероприятий прогнозирования и профилактики невынашивания беременности и репродуктивных потерь, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 10 «Положения ВАК КР о присуждении ученых степеней в Кыргызской Республике», а соискатель достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Заместитель директора по научной деятельности  
Кыргызского Научного Центра Репродукции Человека,  
кандидат медицинских наук.

«до» апреля 2021г.



Джумалиева Айсулуу Дамировна

720020 Кыргызская Республика,  
г.Бишкек, 7 мкр, 14/1  
тел.: +996-557-922-744  
+996-707-922-744  
e-mail:djumalieva.aisuluu@gmail.com

