

ПРОТОКОЛ №2

заседания диссертационного совета Д 14.19.603 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева и Кыргызском государственном институте переподготовки и повышения квалификации имени С. Б. Даниярова, от 8 декабря 2020 года

Председатель заседания
диссертационного совета Д 14.19.603
д.м.н., профессор

В.Т. Рыскельдиева

Секретарь заседания
диссертационного совета Д 14.19.603
к.м.н.

Ч.А. Стакеева

Присутствовали: Рыскельдиева В.Т. д.м.н., проф. (14.01.01); Аскеров А.А. д.м.н., доцент (14.01.01); Байгазаков А.Т. д.м.н., с.н.с. (14.01.01, 14.01.17); Кангельдиева А.А., д.м.н., с.н.с. (14.01.01); Макенжан у. А. д.м.н. (14.01.01); Малгаждарова Б.С. д.м.н., проф. (14.01.01); Могилевкина И.В., д.м.н., проф. (14.01.01); Мусуралиев М.С., д.м.н., проф. (14.01.01); Самигуллина А.Э., д.м.н., проф. (14.01.01); Укыбасова Т.М., д.м.н., проф. (14.01.01); Шоонаева Н.Дж. д.м.н., проф. (14.01.01); Стакеева Ч.А., к.м.н. (14.01.01).

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Предварительная защита кандидатской диссертации 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.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Самигуллина Альфия Эльдаровна

Эксперты диссертационной работы:

Рыскельдиева В.Т., доктор медицинских наук, профессор;

Аскеров А.А., доктор медицинских наук, доцент;

Шоонаева Н.Дж., доктор медицинских наук, профессор.

2. Назначение официальных оппонентов и ведущего учреждения.

Председатель совета докладывает, что на заседании присутствует 12 из 13 членов совета. Совет правомочен заслушать диссертацию.

Председатель совета – Слово предоставляется диссертанту Кушубековой А.К.

Кушубекова А.К. – докладывает основные положения кандидатской диссертации (доклад прилагается).

Председатель совета – У кого есть вопросы к диссертанту?

Стакеева Ч.А., к.м.н.:

1. Вы даете портрет женщины, которая невынашивает беременность (НБ) и у Вас прозвучало, что основная масса была сельчанки, означает ли это соотношение сельчанки в структуре всей нашей страны или по обращаемости в Национальный центр охраны материнства и детства (НЦОМид), насколько корректно говорить, что проживание в селе – это фактор риска невынашивания, можно ли делать такой смелый вывод.

Ответ диссертанта:

1. Портрет женщин с невынашиванием был составлен по обращаемости в третичный уровень здравоохранения НЦОМид, который обслуживает всю республику. Именно НЦОМид, как третичный уровень специализированной акушерской помощи, представляет интерес в научном плане, так как кураторская работа на всю республику поможет внедрить алгоритм профилактики НБ для эффективного снижения репродуктивных потерь в целом по республике.

Кангельдиева А.А., д.м.н., с.н.с.:

1. Основная оценка делается на изучение фолатного цикла. У какого количества женщин с невынашиванием беременности (НБ) вы определяли уровень гомоцистеина и какие цифры были у женщин с невынашиванием и у женщин контрольной группы.

2. Вы определили полиморфизм генов фолатного цикла у всех этих женщин, т.е. и у кого высокий гомоцистеин. Как вы выбирали, какие женщины будут обследованы или обследованы все те 74 женщины, которые попали в группу, где вы изучали мутацию генов фолатного цикла.

3. На стр. 9 у вас представлены результаты гистологического исследования. Так, вами исследовано 165 образцов. Почему исследовано только у женщин с репродуктивными потерями в сроке 13-21 неделя, т.е. женщины у которых были поздние выкидыши. Почему не изучались остальные женщины, т.е.

остальные группы у вас выпали: ранние выкидыши, ранние роды и преждевременные роды. С чем это связано, и на сколько эти гистологические заключения можно интерпретировать на всех этих женщин?

4. Задача 1: частота, структура, динамика и прогнозирование невынашивания беременности. Насколько вы считаете корректным представлять абсолютные числа по годам (по рисунку), мы не знаем, например, из какого количества женщин были женщины с невынашиванием беременности в 2013 и 2014 году, поэтому назвать это частотой правильно ли, т.к. частота это повторяемость явлений в определенных популяциях в какой-то промежуток времени.

5. На рис. 2 вы представляете прогнозирование. Считаю, что рисунок не отражает краткосрочный прогноз. Не понятно, даете ли вы структуру по срокам или классификацию (ранние выкидыши, поздние выкидыши, преждевременные роды и так далее), поэтому, мне кажется, что этот рисунок не отражает то, что написано под этой таблицей.

6. По медико-социальному портрету женщины с невынашиванием беременности: у вас указан активный репродуктивный возраст – 29 лет, хотя мы знаем, что есть мета-анализы, исследования, у которых указывается, что это женщины либо старше 35 лет, либо младше 18 лет, почему у вас 29,9 лет. Взяли вы индекс массы тела 25 кг. Были же женщины с низким массой тела, потому что в невынашивании больше даже играет роль низкая масса тела, это перед планированием и перед зачатием и если масса тела меньше 18, то это повышает риск невынашивания почти на 75% по данным литературы.

7. Выявление врожденных пороков развития (ВПР) и высокий риск развития ВПР 7%, когда практически вы у всех находите высокий уровень гомоцистеина и дефекты генов фолатного цикла, они являются прежде всего причиной дефекта нервной трубки, т.е. ВПР нервной системы, и мы сегодня знаем, чтобы предотвратить ВПР мы назначаем фолиевую кислоту от 400 до 800 мкг, рекомендуемые всеми. У вас, у всех женщин, которые имеют невынашивание, отмечается высокий гомоцистеин и мутация генов фолатного цикла, но ВПР отмечен всего лишь у 7%. Как вы это объясняете это и почему?

8. Назначение 4 мг фолиевой кислоты в течение всей беременности, начиная с прегравидарной подготовки, но при этом у 66% женщин и осложнилась беременность, насколько вы считаете обоснованным назначение всем женщинам, кто имел в анамнезе невынашивание высокие дозы систематического приема в течении длительного времени? Сегодня

передозировка фолиевой кислоты считается большой проблемой, это аутизма, сахарный диабет, психические расстройства, и поэтому конечно такая рекомендация должна иметь очень серьезное обоснования, потому что мы сегодня назначаем высокие дозу у кого в анамнезе ВПР ЦНС плода за 4 месяца перед планированием и до 12 недель или максимум 16 недель с переходом на обычную дозировку в течение всей беременности. Как вы считаете правильным, и как вы можете это обосновать?

Ответ диссертанта:

1. 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.

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, задержке роста плода и формированию врожденных пороков.

В целях выявления значимых медико-социальных риск-факторов невынашивания беременности было проведено комплексное углубленное обследование 339 беременных женщин по единой схеме включающее: сбор данных об особенностях социально-бытовых условий проживания, анамнезе, особенностях течения гестации в предыдущих беременностях, наличие соматической и гинекологической патологии, структуре осложнений, течение родов и исходы родов для матери, плода и новорожденного. Особое внимание уделялось данным анамнеза, отягощенной наследственности, вредным привычкам, качеству питания и жизни, преморбидному фону, менструальной и генеративной функциям, гинекологическим заболеваниям, выявлению факторов риска тромбофилии и гипергомоцистеинемии. Комплекс лабораторной диагностики включал общепринятые анализы (анализ периферической крови, общий анализ мочи, исследования системы

гемостаза, ПЦР исследование на ИППП и другие), а также определение уровня гомоцистеина и мутаций в генах фолатного цикла. Кроме того проведено гистологическое исследование образцов послеоперационного абортивного материала у женщин с самопроизвольной потерей беременности.

Уровень гомоцистеина определялся у 339 женщин, из них 189 женщин с невынашиванием беременности и 150 женщин контрольной группы.

Референсные значения гомоцистеина 5,0-12,0 мкмоль/л, у 74 женщин основной группы и 14 женщин группы контроля они были выше нормы.

2. Да, у 74 женщин основной группы показатели уровня гомоцистеина были выше норм, именно эти женщины были обследованы на наличие мутации генов фолатного цикла, группа контроля составила 53 женщины, у 14 из них была выявлена гипергомоцистеинемия.

3. Данные гистологического исследования были интерпретированы на женщин с невынашиванием беременности в сроках 13-21 неделя. Именно эти сроки были нами изучены, так как при анализе структуры и динамики невынашивания беременности в данные сроки отмечается рост невынашивания беременности и на основании среднесрочного прогноза рост продолжается, кроме того для гетерогенных мутаций в фолатном цикле характерны репродуктивные потери именно в эти сроки. Гистологический анализ позволил подтвердить геморрагические нарушения, выявленные в 36,4% случаев, что также указывает на патологию, связанную с гипергомоцистеинемией.

4. На слайде представлен уровень невынашивания беременности по обращаемости в клиническом родильном доме (КРД) НЦОМид, мы учтем Ваши пожелания и представим данные в процентном соотношении к общему числу женщин, закончивших беременность, в диссертации эти данные есть.

5. Краткосрочный прогноз в диссертации рассчитан для уровня невынашивания, частоты и структуры. На слайдах он представлен по уровню и структуре.

6. В нашем исследовании приняли участие женщины, имеющие в анамнезе репродуктивные потери, при анализе полученных результатов средний возраст составил 29,9 лет. Были женщины и с низким индексом массы тела: 12 женщин основной группы и 11 женщин группы контроля, однако статистически значимой разницы с группой контроля не выявлено.

7. В ходе исследования установлено, что наиболее часто у женщин с невынашиванием беременности встречаются гетерогенные транзиции генов (59,5%). Однако, худшим вариантом носительства генов является гомозиготная транзиция в сравнении с другим набором генов, именно для

гомозиготной транзиции характерна трехкратная репродуктивная потеря и ВПР, по данным нашего исследования получен такой результат.

8. В первом триместре беременности – персонифицированный подход и продолжение приема фолиевой кислоты в дозе 1 мг у женщин с НБ в анамнезе.

Во втором и третьем триместрах беременности – персонифицированный подход, продолжение приема фолиевой кислоты 0,4 мг, назначение ацетилсалициловой кислоты 75 мг

Могилевкина И.А., д.м.н., профессор:

1. В каком сроке беременности были женщины, которым вы проводили терапию, когда они включались в ваше исследование, т.е. когда вы начинали терапию?

2. Статистическая обработка материала, который представлен в диссертационной работе, каким образом были использованы соотношения шансов и каким образом вы оценивали достоверность показателей?

3. Оценка достоверности различий в группах, которых проводилось исследование основной и в контрольных группах, какие показатели вы использовали для оценки различия?

4. По поводу гистологических исследований, у вас в работе написано, что, вы выявили корреляцию между показателями гистологической патологии, как произведены расчеты?

Ответ диссертанта:

1. В исследование включались женщины, у которых произошли репродуктивные потери в анамнезе, вмешательства были произведены до беременности, терапия включала в себя комплексный подход с учетом факторов риска, была персонифицирована для каждой отдельной женщины, а фолиевая кислота у женщин с мутацией генов фолатного цикла была назначена на этапе прегравидарной подготовки и на протяжении всей беременности.

2. Для оценки степени влияния воздействия предикторов на развитие невынашивания беременности были изучены причинно-следственные связи и истинное влияние фактора риска на развитие исхода. Оценка проводилась путем расчета показателей: χ^2 , t – критерий Стьюдента ($p < 0,05-0,001$), OR – отношение шансов (статистически значимо достоверным считался $OR > 1$), RR – относительный риск (статистически значимым являлся $RR > 1$), AR – атрибутивный (добавочный) риск (%), EF – этиологическая доля – для определения меры причастности и степени обусловленности фактора риска

(%). 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, CEER – снижение абсолютного риска (%), CRR – снижение относительного риска (%), OR – отношение шансов. 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, CEER – снижение абсолютного риска (%), CRR – снижение относительного риска (%), OR – отношение шансов.

3. Для оценки достоверности разности числовых значений относительных показателей произведено вычисление критерия достоверности (χ^2 и доверительного коэффициента t-критерий Стьюдента). В качестве значений вероятности безошибочного прогноза были выбраны критерии статической значимости ошибки – менее 5% двусторонняя ($p < 0,05$), при 95% доверительном интервале, и статистической мощности – 80%-я мощность.

4. Корреляционный анализ выявил статистически значимую зависимость патоморфологических изменений от возраста женщины: для возрастной категории 20-24 года ($r=0,80$; $r^2=0,65$; $t=2,9$; $p < 0,001$), 25-29 лет ($r=0,87$; $r^2=0,75$; $t=3,1$; $p < 0,001$), 30-34 года ($r=0,92$; $r^2=0,84$; $t=3,2$; $p < 0,001$), 35 лет и старше ($r=0,98$; $r^2=0,96$; $t=6,8$; $p < 0,001$). Для женщин старше 35 лет статистическая значимость различий в сравнении с другими возрастными группами в разы выше ($t=6,8$; $p < 0,001$). Проведенный расчет корреляционной зависимости патоморфологических изменений от числа репродуктивных потерь позволяет статистически значимо выделить факторами риска любое количество потерь: для одной потери плода ($r=0,96$; $r^2=0,92$; $t=3,3$; $p < 0,001$), при двукратной потере беременности ($r=0,83$; $r^2=0,68$; $t=2,1$; $p < 0,001$) и, трех и более потерь ($r=0,94$; $r^2=0,89$; $t=2,9$; $p < 0,001$).

Малгаждарова Б.С., д.м.н., профессор:

1. Вы, учитывая факторы риска, почему то прогноз составили лишь до 2020 год, почему такое временное ограничение, а на другие годы факторы будут работать?
2. В вашем учреждении такой высокий уровень - 35,0% невынашивания, с чем это связано?
3. По поводу гистологического исследования, почему результаты были разделены на 4 вида, и по каким критериям были выделены эти группы, и немного шире можно остановится на гормональной недостаточности?

Ответ диссертанта:

1. Краткосрочный прогноз был рассчитан на основании анализа динамического ряда по обращаемости беременных женщин в КРД НЦОМиД с невынашиванием беременности, при сохранении объемов медицинской помощи при дородовом наблюдении частота женщин со спонтанными прерываниями беременности согласно краткосрочному прогнозу будет таковой. При внедрении персонифицированного подхода с учетом факторов риска и выделением беременных в группу повышенного риска данные прогноза будут меняться.
2. КРД НЦОМиД третичный уровень здравоохранения именно поэтому такой высокий уровень невынашивания беременности, в среднем составивший по нашим данным 20,4%.
3. При гистологическом изучении материала выявлены несколько типов нарушений в структуре и удельном весе элементов эндометрия и оболочек. Гистологическое изучение материала позволило выявить 4 вида структурной патологии у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности, которая представлена: геморрагическими нарушениями - 36,4%, воспалением - 30,3%, гормональной недостаточностью - 13,3% и сочетанной патологией - 20,0%.

Имелись изменения в виде плацентарной недостаточности, при которой отмечалось сниженное, но равномерное распределение и содержание гликогена, недоразвитие спиральных артерий и децидуальной ткани. При этом обращало на себя внимание недоразвитие железистых крипт и уменьшенное количество пилообразных желез, что свидетельствует о незавершенной гравидарной трансформации эндометрия, уменьшение количества желез и сохранения недоразвития железистых крипт, имеющих трубчатое строение с отсутствием формирования пилообразных желез. При этом децидуализация стромы выражена незначительно с элементами тонкостенных полнокровных сосудов в децидуальной оболочке и кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, формирующими субгематомы.

Мусуралиев М.С., д.м.н., профессор:

1. Что означает приобретенные анатомические дефекты матки. Влияние бесплодия при невынашивании беременности – это не уточненная терминология, что вы имели ввиду?
2. Отношение патоморфологической оценки патологии плаценты, процент патологии соотношений в основной и в группе контроля?

3. Предгравидарное назначение фолиевой кислоты в больших дозах, как вы это обоснуете и чем?

Ответ диссертанта:

1. Синдром Аширмана и субмукозные миомы матки были выявлены при нашем исследовании. Бесплодие - супружескую пару считают бесплодной, если беременность у женщины не наступает в течение года регулярной половой жизни (половые контакты не реже, чем 2 раза в неделю) без использования средств и методов контрацепции.
2. Патоморфологическая оценка патологии плаценты была изучена у женщин со спонтанным прерыванием беременности, цель оценки выявление значимых структурно-функциональных нарушений, которые необходимо учитывать при планировании последующей беременности, так как детальное индивидуальное обследование женщин с потерей беременности позволит нивелировать риски и снизить репродуктивные потери. Группы контроля на данном этапе исследования не было.
3. Фолиевая кислота назначалась в терапевтических дозах 1 мг за 3 месяца до беременности с целью профилактики невынашивания у женщин при гомозиготной мутации генов фолатного цикла, в дозе 1 мг при гетерозиготной мутации генов фолатного цикла.

Рыскельдиева В.Т., д.м.н., профессор:

1. Ваш алгоритм, который вы предлагаете, доступен ли для наших женщин?

Ответ диссертанта:

1. Да, филиалы лабораторий есть по всей республике.

Укубасова Т.М., д.м.н., профессор:

1. С учетом изменений полиморфизма генов фолатного цикла - какой из генов у вас более всего проявлялся, и есть ли какие то особенности национальные или региональные в отношении полиморфизма, какой из генов фолатного цикла был нарушен чаще всего?
2. По срокам беременности и срокам невынашивания были ли какие-то особенности с гетерозиготным или гомозиготным полиморфизмом генов?
3. С учетом полиморфизма генов фолатного цикла какую формулу фолиевой кислоты вы назначали этим пациентам?

Ответ диссертанта:

1. В ходе исследования выявлено 13 модификаций генотипов с различной частотой встречаемости, в основной группе - 10, в контрольной – 8, $p > 0,05$.

Гомозиготный генотип в генах МТНFR/MTR/MTRR (C/C+A/A+A/A+A/A) выявлен статистически значимо чаще в контрольной группе - 73,6% в сравнении с основной группой - 12,2%, $\chi^2=21,8$, $p < 0,001$. Патологические транзиции гомозиготными генотипами с содержанием аллелей T/T+C/C+G/G+G/G были выявлены статистически значимо чаще в основной группе - 28,4% в сравнении с контрольной (3,8%), $\chi^2=15$, $p < 0,001$.

В основной группе ранговые места в структуре моделей полиморфизма представлены: T/T+C/C+G/G+G/G – 28,4%, C/T+A/C+A/C+A/G – 14,9%, C/C+A/A+A/A+A/A – 12,2%, C/T+A/C+A/G+G/G – 9,9%, C/T+C/C+G/G+G/G – 9,5%, C/C+A/A+A/A+A/G – 8,1%, C/C+A/C+A/A+A/G – 6,8%, C/C+A/C+A/G+A/G – 5,4%, C/T+C/C+A/G+G/G – 4,1% и C/T+A/C+A/G+A/G – 1,4%. Для позиции 1298 гена МТНFR цитозин (60,8%), в гене МTR на позиции 2756 гуанин (69,6%), в гене МТНFR в позиции 677 тимин (48,0%).

2. Статистически значимо чаще прерывание беременности для гомозиготных транзиций происходит в сроках до 12 недель, а гетерогизотных – в 13-21 недели, $p < 0,001$.

3. Формула фолиевой кислоты - C₁₉H₁₉N₇O₆, лекарственная форма – таблетки - по 1 мг и 0,4 мг.

Председатель совета, Рыскельдиева В.Т., д.м.н., профессор:

Слово предоставляется экспертам диссертационного совета (Аскеров А.А., доктор медицинских наук, доцент; Рыскельдиева В.Т., доктор медицинских наук, профессор; Шоонаева Н.Дж. доктор медицинских наук, профессор).

Эксперты диссертационного совета, рассмотрев представленную соискателем диссертационную работу, пришли к следующему заключению. Диссертация Кушубековой А.К. соответствует специальности, по которой диссертационному совету дано право проводить защиту, оценена степень обоснованности и достоверности каждого результата, научного положения, вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации. Все результаты обоснованы, частично являются новыми для Кыргызстана. т.к. впервые представлены актуальные проблемы медицины - выявление факторов риска и разработка мероприятий прогнозирования, имеющих огромную актуальность и прикладную значимость в снижении частоты репродуктивных потерь.

Результаты полученных данных диссертационной работы внедрены в практическое здравоохранение. Работа выполнена на должном методологическом уровне. Каждый результат исследования обоснован сформулированной целью работы и поставленными задачами. Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом выборки и методами исследования.

Каждый из экспертов диссертационного совета рекомендует принять к защите диссертационную работу Кушубековой А.К. на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Заключение экспертов диссертационного совета прилагаются.

Председатель совета, Рыскельдиева В.Т., д.м.н., профессор:

Переходим к обсуждению проекта заключения. Есть ли вопросы, замечания?

Председатель совета, Рыскельдиева В.Т., д.м.н., профессор:

Прошу голосовать по принятию заключения.

Открытым голосованием, единогласно, приняли заключение диссертационного совета в следующей редакции:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета Д 14.19.603 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева и Кыргызском государственном медицинском институте переподготовки и повышения квалификации имени С. Б. Даниярова по предварительной защите диссертационной работы Кушубековой А.К. на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

1. **Актуальность темы диссертации** обусловлена высокой медицинской и социальной значимостью невынашивания беременности, ее влиянием на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, а также на репродуктивное здоровье женщин. По данным ВОЗ, на протяжении нескольких лет, репродуктивные потери составляют 20% от всех желанных беременностей и не имеют тенденции к снижению. 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.

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.

2. Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научным учреждением. Данная диссертационная работа выполнена в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы Национального центра охраны материнства и детства «Улучшение качества перинатальной помощи женщинам репродуктивного возраста в КР» № гос. регистрации 0007464.

3. В работе получены новые и достоверные научные результаты.

Впервые в КР установлен уровень невынашивания беременности по обращаемости в клиническом родильном доме Национального центра охраны материнства и детства за пятилетний период (2013-2017 г.), 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 Кыргызской Республике 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.

4. Полученные соискателем результаты отличает внутреннее единство, представленные задачи решены поэтапно и подчинены основной цели. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам работы.

5. Обоснованность и достоверность полученных выводов и практических рекомендаций. Работа выполнена на должном методологическом уровне. Каждый результат исследования обоснован сформулированной целью работы и поставленными задачами. Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом выборки и методами исследования. Методологические подходы формирования основных групп обосновывают их сопоставимость и подтверждают достоверность положений и выводов диссертации. Статистическая обработка полученных количественных данных осуществлялась методом определения общепризнанных критериев параметрической статистики.

6. Полученные результаты можно квалифицировать, как решение актуальной задачи по комплексному анализу факторов риска, оценке роли полиморфизма генов фолатного цикла в реализации невынашивания беременности и разработке мероприятий по снижению частоты репродуктивных потерь, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии.

7. Внедрение в практическое здравоохранение. 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.

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 врачей практического здравоохранения разработан алгоритм прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Результаты исследования внедрены в работу Национального центра охраны материнства и детства ЦПС «Брак и семья». Материалы диссертации используются в учебных программах КГМИП и ПК для семейных врачей и акушеров-гинекологов стационаров.

Кандидатская диссертация Кушубековой А.К. «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология является самостоятельным законченным научным исследованием, содержащем приоритетной задачи по комплексному анализу факторов риска, оценке роли полиморфизма генов фолатного цикла в реализации невынашивания беременности и разработке мероприятий по снижению частоты репродуктивных потерь, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Кыргызской Республике».

Учитывая актуальность, значимость и новизну полученных автором данных, диссертационный совет Д 14.19.603 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева и Кыргызском государственном медицинском институте переподготовки и повышения квалификации имени С. Б. Даниярова рекомендует диссертационную работу Кушубековой Айнуры Касымовны на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

По второму вопросу слушали ученого секретаря Стакееву Ч.А. для зачтения официальных оппонентов и ведущего учреждения.

Эксперты диссертационного совета предлагают назначить:

первым официальным оппонентом – доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии Кыргызско-Российского Славянского университета имени Е. Б. Ельцина Аскерова А.А.;

вторым официальным оппонентом – кандидата медицинских наук, заместителя директора по научной деятельности Кыргызского научного центра репродукции человека Джумалиеву А.Д.;

в качестве **ведущей организации** – акционерное общество «Научный центр акушерства, гинекологии, перинатологии» МЗ Республики Казахстан

(г. Алматы, Республика Казахстан), где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Постановили: учитывая актуальность, значимость и новизну полученных автором данных диссертационный совет Д 14.19.603 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева и Кыргызском государственном медицинском институте переподготовки и повышения квалификации имени С. Б. Даниярова рекомендует диссертационную работу Кушубековой Айнуры Касымовны на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальными оппонентами утвердить: д.м.н. Аскерова А.А. и к.м.н. Джумалиеву А.Д., ведущей организацией назначить акционерное общество «Научный центр акушерства, гинекологии, перинатологии» МЗ Республики Казахстан (г. Алматы, Республика Казахстан).

Председатель заседания
диссертационного совета Д 14.19.603
доктор медицинских наук, профессор

В. Т. Рыскельдиева
В. Т. Рыскельдиева

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 14.19.603
кандидат медицинских наук.

Ч. А. Стакеева
Ч. А. Стакеева



08.12.2020 года