

«Утверждаю»

Директор НЦОМид,
д.м.н. проф. Узакбаев К.А.



2019 г.

ПРОТОКОЛ № 4

заседания ученого совета

Национального центра охраны материнства и детства

от 11 апреля 2019 г.

Членов совета по списку - 24

Присутствовали – 20

Присутствовали: д.м.н., проф. академик НАН КР Кудаяров Д.К. (14.01.08); д.м.н., проф., Узакбаев К.А.; д.м.н., проф. Саатова Г.М. (14.01.08); д.м.н., проф. Юлдашев И.М. (14.01.19); д.м.н., с.н.с. Маймерова Г.Ш. (14.01.08); д.м.н., с.н.с. Ашералиев М.Э. (14.01.08); д.м.н., с.н.с. Кучербаев А.А. (14.01.08); к.м.н., с.н.с. Фуртикова А.Б. (14.01.08); к.м.н., с.н.с. Борбиев С.У. (14.01.08); к.м.н., с.н.с. Черикчиева А.Б. (14.01.08);); к.м.н., с.н.с. Кабаева Д.Д. (14.01.08); к.м.н. Бейшебаева Н.А. (14.01.08); к.м.н., с.н.с. Эшалиева А.С. (14.01.01); к.м.н. Назаралиева С.Б. (14.01.01); к.м.н. Джаманкулова Ф.С. (14.01.01.); к.м.н. МаксUTOва Э.М. (14.01.01); к.м.н. Кочкунов Д.С. (14.01.19); к.м.н. Амираев Н.А. (14.01.19); к.м.н. Базарбаева А.Р. (14.01.07).

ПОВЕСТКА ДНЯ

Апробация кандидатской диссертации Кушубековой А.К. на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Самигуллина А.Э.

Рецензенты:

- д.м.н., зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии КГМИПиПК Шоонаева Н. Дж
- к.м.н. Узгенова К.А.

Слушали соискателя Кушубекову А.К., которая доложила основные положения кандидатской диссертации «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Вопросы к докладчику:

Фуртикова А.Б. к.м.н., с.н.с.:

1. Скажите, пожалуйста, что нового, вы получили при проведении исследования и при выполнении какой именно задачи?
2. Данные полученные по прогностической значимости медико-социальных факторов риска являются специфичными для данной патологии или они являются специфичными для любой акушерской патологии?
3. Какова практика терапии в настоящее время, какую дозу фолиевой кислоты назначают, и всем ли женщинам с НБ вы предлагаете назначать 4 мг фолиевой кислоты?

Ответ диссертанта:

1. При выполнении первой задачи нами доказан высокий уровень НБ по обращаемости в КРД НЦОМид за период 2013-2017 годы, который составил 34,6% из общего количества исходов беременности, краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года, что подтверждает актуальность исследований в данном направлении.

При решении второй задачи, впервые на основе ранжирования конкретизирована этиологическая роль медико-социальных факторов в развитии НБ, при этом доказана обуславливающая значимость 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), НЛФ (EF=97,5), АМК (EF=96,9) и ИППП (EF=87,0). Кроме того морфофункциональная картина abortивного материала представлена: геморрагическими нарушениями 36,4%, гормональной недостаточностью 33,3% и воспалением 30,3%. Доказана статистически значимая зависимость патологии от возраста женщины: 20-24 года ($r=0,80$; $r^2=0,65$; $t=2,9$; $p<0,001$), а к 35 годам и старше ($r=0,98$; $r^2=0,96$; $t=6,8$; $p<0,001$), а также количества репродуктивных потерь: при однократной ($r=0,96$; $r^2=0,92$; $t=3,3$; $p<0,001$) и трехкратной и более ($r=0,94$; $r^2=0,89$; $t=2,9$; $p<0,001$).

Впервые в КР доказана 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.

Нами доказано, что при гомозиготных транзициях, нуклеотидов в полиморфных генах фолатного цикла, прерывание беременности чаще происходит в сроках 6-12 недель, а при гетерозиготных транзициях в более поздних сроках - 13-21 недели гестации.

2. Полученные данные позволили нам представить медико-социальный портрет женщин с НБ, который отражает современные проблемы акушерской патологии, и он подтверждает низкий уровень индекса здоровья наших женщин, поэтому он может быть рассмотрен при любой акушерской патологии для решения вопросов при планировании беременности и формировании женщин групп высокого риска.

3. В 2018 году обновлен клинический протокол по дородовому уходу и только если у женщины в анамнезе был факт рождения ребенка с дефектом нервной трубки рекомендован прием фолиевой кислоты 4 мг в сутки за 2-3 месяца до беременности и в первом триместре беременности, с последующим переходом на дозу 400 мкг в сутки в течении всей беременности и 3-х месяцев после родов. До этого по клиническому протоколу от 2013 года назначали прием фолиевой кислоты 400 мкг в сутки до 12 недель беременности всем женщинам.

Учитывая полученные нами данные, мы предлагаем всем беременным с НБ в анамнезе назначать фолиевую кислоту в дозе 4 мг в сутки за 3 месяца до беременности, в течении всей беременности и 3 месяца после родов.

Назаралиева С.Б. к.м.н.: - Что нового вы получили при выполнении первой задачи по частоте и структуре невынашивания после расчета краткосрочного прогноза?

Ответ диссертанта: - Нами доказано, что при сохранении объемов медицинской помощи женщинам со спонтанными прерываниями беременности частота обращений по поводу невынашивания беременности к 2020 году останется на прежнем уровне, статистически значимого снижения данной патологии до 2020 года не нами установлено.

Ашералиев М.Е. д.м.н., с.н.с.:

1. По структуре невынашивания беременности, какие новые данные Вы получили?
2. Каким методом вы определяли гомоцистеин?

Ответ диссертанта:

1. Нами в исследовании подтверждено сохранение высокого уровня НБ и в будущем динамика тренда не меняется, именно поэтому актуальность этой проблемы будет сохранена.

2. Определение уровня гомоцистеина в плазме крови определяли методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с последующей электрохимической детекцией по методике LA. Smolin., была применена модификация методики электрохимической детекции. На автоматическом анализаторе Immulite 2000 XPI Siemens США.

Узакбаев К.А. д.м.н., проф.:

1. Какие этиологические факторы чаще влияли на развития врожденных пороков? Параллель между причинными факторами и врожденными пороками.
2. Ранее в нашей республике проводилось ли подобное исследование на определение уровня гомоцистеина, как прогностического маркера синдрома Дауна?
3. Вы сказали, что выявлена высокая доля соматической патологии, выступающей факторами риска, вы имеете ввиду все перечисленные факторы, или есть какие-то экстрагенитальные заболевания, которые играют детерминирующую роль?
4. Если вами выявлена инфекция, передаваемая половым путем, то какой процент? и какая инфекция чаще встречалась?

Ответ диссертанта:

1. Транзиции нуклеотидов в полиморфных генах фолатного цикла снижающие активность ферментов до 30% от исходного уровня являются фактором риска гипергомоцистеинемии, которая в свою очередь является фактором риска пороков внутриутробного развития плода (анэнцефалия, врожденные пороки сердца, spina bifida).
2. Нет, до нас таких исследований не проводилось.
3. Эндокринная патология обуславливает высокую этиологическую долю в развитие НБ, а в сочетании с гинекологической эндокринной патологией является детерминирующей.
4. У 46,0% женщин с невынашиванием беременности в анамнезе была выявлена инфекция, чаще встречались уреоплазма, гарднереллы, хламидии, герпес и ЦМВ.

Джаманкулова Ф.С. к.м.н. : - Актуальность вашей работы на сегодняшний день?

Ответ диссертанта: - Высокий уровень НБ диктует необходимость доклинического раннего выявления риск-факторов и их нивелирования на этапе планирования беременности с формированием групп высокого риска и индивидуально направленным алгоритмом их ведения для снижения частоты репродуктивных потерь.

Максимова Э.М. к.м.н.:

1. Вот вы говорите о полиморфизме генов фолатного цикла, что они высоко специфичны, однако представляете их в процентах. Если вы у женщины не выявили данную патологию, т.е. у нее нет мутации этих генов, тогда что? Разве можно говорить, что у нее точно не будет репродуктивных потерь?
2. И все же - причины невынашивания беременности? Какая в основном причина?

3. Скажите, пожалуйста, были ли у вас женщины с врожденным пороком развития у плода, и какие у них зиготы?

Ответ диссертанта:

1. Учитывая, что этиология невынашивания беременности мультифакториальная, а отсутствие мутации в генах фолатного цикла это только одна из этиологических причин невынашивания, необходимо выявить по таблице прогностической значимости другие риск-факторы, которые могут стать причиной НБ у женщины, т.е. отсутствие мутаций не гарантирует отсутствия НБ.

2. Нами подтверждено, что НБ – это мульти факториальное заболевание и у каждой женщины могут быть свои факторы риска, которые следует нивелировать на этапе планирования беременности.

3. Да, в нашем исследовании были женщины, в анамнезе у которых отмечались ВПР плода, у 42,9% из них обнаружены гомозиготные транзиции в полиморфных генах фолатного цикла, а у 9,1% женщин - гетерозиготные.

Узакбаев К.А. д.м.н., проф. : - Если вопросов к диссертанту больше нет, слово предоставляется рецензентам.

Слово предоставляется первому рецензенту д.м.н., доцент зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии КГМИПиПК, Шоонаева Н.Дж.: Рецензия положительная. Выполненная Кушубековой А.К. диссертационная работа на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, под руководством д.м.н., профессора А. Э. Самигуллиной, является самостоятельным законченным трудом, имеющим большое научно-практическое значение, направленное на прогнозирование и профилактику репродуктивных потерь в КР.

Диссертационная работа содержит научную новизну, практическую значимость и соответствует специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, и требованиям ВАК КР, предъявляемым к кандидатской диссертации. Указанные недостатки не противоречат общей положительной оценке диссертационной работы. Работа может быть представлена для дальнейшего рассмотрения на ученой совет НЦОМид, после устранения замечаний.

Ответ диссертанта. Благодарит за труд по рецензированию диссертации.

Базарбаева А.Р., к.м.н., ученый секретарь - зачитывает рецензию второго рецензента **к.м.н. Узгенова К.А.:** Работа Кушубековой Айнуры Касымовны на тему: «Прогнозирование невынашивание беременности, профилактика репродуктивных потерь», соответствует специальности 14.01.01.

– акушерство и гинекология. По своей актуальности, научной и практической значимости, методологии исследования является законченным научным трудом, соответствует требованиям ВАК КР. По совокупности результатов работа высоко востребована и может быть представлена на ученый совет НЦОМид МЗ КР.

Ответ диссертанта. Благодарит за труд по рецензированию диссертации.

Узакбаев К.А. д.м.н., проф. : - Уважаемые члены ученого совета, мы заслушали рецензентов, переходим к обсуждению диссертационной работы. Есть ли желающие выступить в качестве неофициальных оппонентов?

Юлдашев И.М., д.м.н., проф. : Я хочу поддержать работу, интересная, новые методики применены. Тем более возникла идея подать на изобретение. В отношении вопросов, которые я задал: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» – конечно всеобъемлющая тема, можно было бы конкретизировать в цели то, что вы хотите: на основе комплексного анализа факторов и структуры риска невынашивания беременности по данным НЦОМид и конкретно обозначить выборку. Так же, можно было этот предложенный метод где-то обозначить в задачах. И было бы хорошо указать цены, скидки и согласия женщин. Так работу поддерживаю, очень хорошая работа.

Джаманкулова Ф.С. к.м.н. : У нас проводилась докторская работа 20 лет назад Рыбалкиной Л.Д., и вот только сейчас мы увидели продолжение этой темы. Работа очень актуальная, невынашивание на сегодняшний день имеет очень высокие проценты распространенности среди женщин репродуктивного возраста. Я бы также хотела предложить рассмотреть название темы. Репродуктивные потери включают и медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды и пороки развития. У вас не вынашивание беременности, может быть как-то ограничить тему: не репродуктивные потери, а профилактика не вынашивания. В целом, работа прекрасная. Я поддерживаю работу.

Узакбаев К.А. д.м.н., проф. - Есть желающие выступить? Нет. Предлагаю на утверждение заключение ученого совета. Есть ли изменения или дополнения. Нет.

Постановили: единогласно, открытым голосованием, утвердить заключение ученого совета НЦОМид по диссертации Кушубековой А. К. на тему «Прогнозирование невынашивание беременности, профилактика репродуктивных потерь» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология в следующей редакции:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ученого совета Национального центра охраны материнства и детства по диссертации Кушубековой А. К. на тему «Прогнозирование невынашивание

беременности, профилактика репродуктивных потерь» по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертации. 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 представляют собой актуальную проблему современного акушерства, так как 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. Отсутствие единого комплексного подхода к пациенткам с невынашиванием беременности не позволяет использовать все патогенетически обоснованные методы диагностики, профилактики и коррекции при данном осложнении беременности.

Среди важнейших задач современного акушерства все еще остается очень актуальным поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Особую важность приобретают разработки новых высокотехнологических 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, дефицита фолатов и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности, преэклампсии,

преждевременным родам, задержке роста плода и формированию врожденных пороков.

Кроме того при оценке рисков по данным зарубежных авторов огромное значение имеет не только анализ влияния отдельных аллелей полиморфных генов, но и необходимо детально подходить к изучению их комбинаций, так как именно комбинация в свою очередь формирует генетическую предрасположенность организма женщины к невынашиванию беременности. Однако до настоящего времени все еще изучение и анализ мультифакторных заболеваний с позиции рассмотрения влияния полиморфизма генов на возникающую патологию остается трудной задачей.

Учитывая полную не изученность данного вопроса в Кыргызской Республике, представляет огромный научный интерес продолжение работ, направленных на выявление факторов риска и на разработку мероприятий прогнозирования, имеющих огромную актуальность и прикладную значимость для снижения частоты невынашивания беременности в масштабах страны.

Цель исследования: на основе комплексного анализа факторов риска разработать мероприятия по прогнозированию невынашивания беременности и профилактике репродуктивных потерь.

Степень достоверности и обоснованности научной новизны, выводов и практических рекомендаций. Достоверность новизны и полученных данных подтверждена результатами проспективного исследования 339 беременных женщин с невынашиванием беременности, которые обратились в ЦПС «Брак и семья» КРД НЦОМид за период с 2015-2017 гг.

Математическая обработка результатов исследования выполнена с использованием доступного в он-лайн-режиме свободного программного пакета Центра по контролю Заболеваемости США OpenEpi 3.03. В целях оценки уровня и частоты НБ в различные сроки гестации проведен анализ динамического ряда с помощью показателей абсолютного прироста, показателя наглядности, показателя роста, темпа прироста и значения 1% прироста, выравнивание динамического ряда осуществлялось путем вычисления скользящей средней и метода укрупнения интервала. Необходимый объем выборки был рассчитан по Е.Н. Шигану (1987) ($t=3,2$, $p<0,001$, 99,9%). При сравнении исследуемых групп использовался непараметрический метод U-критерий Манна-Уитни с использованием корреляционного и регрессионного методов и расчетом степени достоверности. Результаты представлены в виде относительных величин и их стандартной ошибки ($P \pm mp$). Для статистической оценки достоверности были выбраны: t-тест (Стьюдента) – для сравнения непрерывных переменных и χ^2 . 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. Для установления степени связи между признаками использовался непараметрический метод корреляционного анализа по Спирмену.

Научная новизна исследования.

1. Впервые доказано, что за изучаемый период частота случаев невынашивания беременности имеет тенденцию к снижению в 0,8 раз и на ее долю приходится 34,6% из общего числа исходов беременности. Структура НБ представлена сроками: 6-12 недель – 42,6% случаев, 28-36⁺⁶ недель - 25,3%, 13-21 недели -15,3%, 1-5 недель - 8,6%, 22-27 недель - 8,2%.
2. Впервые в КР конкретизирована роль медико-социальных факторов риска НБ и представлен портрет женщин с НБ: средний возраст (29,9 лет), сельчанки (86,8%), проживают в браке без официальной регистрации (38,1%), домохозяйки (67,7%), в экономически уязвимой семье (32,3%), в стрессе (93,1%), с отягощенной наследственностью (16,4%), ИМТ>25 (21,7%), первородящие (36,5%), с паритетом беременностей (2,9) и родов (0,6), с высоким уровнем осложнений гестации (264,0%).
3. Впервые определена прогностическая значимость полиморфизма генов фолатного цикла, доказано, что критическими сроками прерывания беременности для гомозиготной транзиции являются срок до 12 недель (44,4%), гетерогизотной – 13-21 недели (72,7%), $p < 0,001$. Гипергомоцистеинемия выявлена статистически значимо чаще в группе гомозиготной транзиции в сравнении с другим набором генов в обеих группах, $p < 0,001$.
4. Впервые представлены теоретические обоснования мероприятий прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь, заключающиеся в индивидуально ориентированном ведении женщин.

Практическая значимость полученных результатов.

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.

- Доказанная предиктивная значимость полиморфизма генов фолатного цикла ляжет в основу обоснования необходимости профилактического приема фолиевой кислоты с целью нивелирования репродуктивных потерь.
- На основе полученных результатов представлена прогностическая таблица факторов риска, которая является инструментом раннего выявления групп риска среди беременных женщин.
- Для врачей практического здравоохранения разработаны алгоритмы прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу Национального центра охраны материнства и детства ЦПС «Брак и семья». Материалы диссертации используются в учебных программах КГМИПиПК для семейных врачей и акушеров-гинекологов стационаров.

Основные положения диссертации отражены в 9 научных публикациях, основные из которых приведены ниже:

1. **Кушубекова, А.К.** Анализ частоты и структуры невынашивания беременности [Текст] / А.Э. Самигуллина, А.К. Кушубекова // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - №6.
2. **Кушубекова, А.К.** Невынашивание беременности: частота и тенденции [Текст] / А.Э. Самигуллина, А.К. Кушубекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. - №1 – С. 87 - 92.

Таким образом, диссертационная работа Кушубековой А.К. на тему: **«Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь»**, по специальности 14.01.01–акушерство и гинекология является самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны новые теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как законченный научно-исследовательский труд. Кушубекова А.К. является грамотным специалистом, хорошо ориентирующимся в вопросах акушерства и гинекологии. Весь набор клинического материала и его анализ выполнены диссертантом лично.

Учитывая актуальность, значимость, новизну полученных автором данных, большую научную и практическую ценность исследования, теоретический и практический вклад в проблемы акушерства и гинекологии, профессиональную зрелость диссертанта экспертный совет НЦОМид рекомендует диссертацию Кушубековой А.К. на тему: **«Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь»**, по специальности 14.01.01– акушерство и гинекология к представлению для дальнейшего рассмотрения на диссертационном совете при НЦОМид.

Председатель ученого совета НЦОМид
д.м.н., проф.



K.A. Uzakbaev
К.А. Узакбаев

Ученый секретарь НЦОМид
к.м.н.

A.P. Bazarbaeva
А.Р. Базарбаева

15.04.2019 e