

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперта диссертационного совета
д.м.н., профессора Рыскельдиевой Виктории Турарбековны

Диссертационного совета Д 14.19.603
при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Кыргызском государственном медицинском институте переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова по диссертационной работе Кушубековой А.К. на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология, рассмотрев предоставленную работу соискателя Кушубековой А.К. пришла к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету проводить защиту

Диссертационная работа Кушубековой А.К. на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», соответствует специальности, по которой диссертационному совету дано право проводить защиту.

В работе проведен ретроспективный анализ частоты и структуры невынашивания беременности, рассчитан прогноз невынашивания беременности на ближайшие годы. Проанализированы особенности медико-социальных аспектов у женщин с репродуктивными потерями.

Проведено патоморфологическое исследование abortивного материала соскобов из полости матки у женщин с репродуктивными потерями.

Оценена роль гипергомоцистеинемии и различного полиморфизма генов фолатного цикла в этиологии невынашивания беременности, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

2. Целью исследования является комплексный анализ факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фолатного цикла, а также разработка мероприятий по снижению уровня репродуктивных потерь. Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

1. Изучена частота, структура и динамика невынашивания беременности и составлен прогноз до 2020 года.
2. Выявлена значимость риск-факторов в реализации невынашивания беременности и представлен медико-социальный портрет женщин с данной патологией.
3. Оценена роль полиморфизма генов фолатного цикла, как предикторов невынашивания беременности.
4. Научно обоснованы и апробированы на практике алгоритм профилактики и прогнозирования невынашивания беременности.

Объем исследования диссертации: для оценки тенденций невынашивания беременности проведено поперечное когортное ретроспективное исследование,

для этого сплошным методом изучены данные годовых отчетов клинического родильного дома НЦОМид за 2013-2017 годы. Анализ динамического ряда, отражающего изменение частоты и динамику невынашивания беременности, был проведен за общепринятый средний цикл развития - 5 лет.

В целях выявления значимых медико-социальных риск-факторов невынашивания беременности проведено рандомизированное когортное не ослепленное проспективное исследование, для его проведения необходимый объем выборки был рассчитан по Е.Н. Шигану, проведено комплексное углубленное обследование женщин по единой схеме.

Предмет исследования:

- 1) 339 беременных женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 189 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 150 условно здоровых женщин;
- 2) в работе использованы результаты общеклинического, биохимического, ультразвукового, системы гемостаза, ПЦР исследование на ИППП, определение уровня *гомоцистеина*, полиморфизма генов фолатного цикла, гистологического и статистического методов исследования, что соответствует требованиям к проведению исследований 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, 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.

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, до симптоматическое выявление супружеских пар высокого риска по невынашиванию беременности.

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.

На основании выше изложенного, можно заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется весьма актуальным и своевременным.

3. Научные результаты. В работе представлены следующие новые научно обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для акушерства и гинекологии:

Результат 1. Проведен анализ частоты и структуры невынашивания беременности за 5 летний период, по обращаемости в КРД НЦОМид (глава 3, раздел 3.1).

Анализ частоты невынашивания беременности за период с 2013 по 2017 годы в КРД НЦОМид показал высокий уровень данной патологии - 1366,0 случаев в 2013 году и сохранение данной тенденции до 2017 года - 1123,4. Краткосрочный прогноз подтвердил дальнейший рост прерываний беременности, особенно отрицательная динамика характерна для сроков 28-36 недель гестации, уровень которых к 2020 году станет равным 320 обращений в год.

Результат 2. Изучены медико-социальные аспекты у женщин с репродуктивными потерями (глава 3, раздел 3.2).

Детерминирующими медико-социальными факторами риска НБ являются: наличие наследственной предрасположенности ($\chi^2=24,2$, OR=29,2, RR=24,6), привычное невынашивание ($\chi^2=107,8$, OR=157,1, RR=77,0), замершая беременность ($\chi^2=45,5$, OR=52,2, RR=38,9), ВПР ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1), очень ранние роды с роке 22-27 недель ($\chi^2=11,6$, OR=11,9, RR=11,1), выкидыши в сроках до 12 недель ($\chi^2=98,0$, OR=74,8, RR=37,7,), выкидыши в сроках 13-21 недели ($\chi^2=46,8$, OR=58,1, RR=42,1), гипергомоцистеинемия ($\chi^2=81,2$, OR=111,8, RR=64,3) и преэклампсия тяжелой степени ($\chi^2=75,3$, OR=53,1, RR=31,3) и другие.

Результат 3. Представлены данные патоморфологического исследования соскобов из полости матки у женщин с невынашиванием беременности (глава 3, раздел 3.3).

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%.

Результат 4. Изучены носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности и их предиктивная значимость в невынашивании беременности (глава 3, раздел 3.4).

Гипергомоцистеинемия (EF=97,0) и транзиции в полиморфных генах фолатного цикла (гомозиготных - EF=86,6 и гетерозиготных - EF=62,0) следует считать специфичным фактором риска развития невынашивания беременности, степень их причастности подтверждена статистически, $p<0,001$.

Результат 5. Проведена оценка эффективности таблицы и алгоритма прогнозирования невынашивания беременности и профилактики репродуктивных потерь (глава 3, раздел 3.5).

Апробация в клинической практике разработанного алгоритма прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь доказала высокую медицинскую (CRR=96,2%, OR=150,4) и социальную (QALY=1,4) эффективность.

Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результат 1. Обоснован. Сплошным методом изучены данные в абсолютных цифрах из годовых отчетов клинического родильного дома

НЦОМид за 2013-2017 годы, был выбран общепринятый средний цикл развития - 5 лет. Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии. Оценка качества построенной модели проверена гетероскедастичностью, тестом Спирмена и Голдфелда-Квандта.

Результат 2. Обоснован. При изучении медико-социального портрета женщин с НБ было выявлено, что при высокой этиологической долей прогностической значимости комплекс факторов обладают: социальные (EF=79,7%), отягощенный акушерский анамнез (EF=98,8%), соматическая патология (EF=93,1%), гинекологическая эндокринная патология (EF=96,4%), ИППП (EF=87,0%).

Результат 3. Обоснован. При изучении патологических изменений в абортном материале выявлены: геморрагические нарушения 36,4%, воспаление 30,3%, гормональная недостаточность 13,3% и сочетанная патология 20,0%. Корреляционный анализ выявил статистически значимую зависимость гистологической патологии от возраста женщины: 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 ($r=0,92$; $r^2=0,84$; $t=3,2$; $p<0,001$) и 35 лет и старше ($r=0,98$; $r^2=0,96$; $t=6,8$; $p<0,001$) и количеством репродуктивных потерь: при однократной ($r=0,96$; $r^2=0,92$; $t=3,3$; $p<0,001$) и трехкратной и более ($r=0,94$; $r^2=0,89$; $t=2,9$; $p<0,001$).

Результат 4. Обоснован. Специфичными факторами риска развития НБ с высокой доказанной обусловленностью являются: гипергомоцистеинемия (EF=97,0%) и мутации в генах фолатного цикла - гомозиготные (EF=86,6%) и гетерозиготные (EF=62,0%); статистически значимо чаще прерывание беременности для гомозиготных транзиций происходит в сроках до 12 недель.

Результат 5. Обоснован. Впервые для оптимизации прогностических и профилактических мер были использованы подтвержденные методами доказательной медицины факторы риска невынашивания беременности, морфофункциональные изменения и оценка транзиций полиморфных генов фолатного цикла. Внедрение результатов исследования позволила получить медико-экономическую эффективность за счет снижения частоты репродуктивных потерь.

Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результат 1. Является новым для Кыргызстана, так как впервые доказано, что уровень невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид за пятилетний период составляет 34,6% из общего количества исходов беременности, краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года.

Результат 2. Является частично новым, так как на основе ранжирования конкретизирована прогностическая роль медико-социальных факторов в развитии невынашивания беременности: 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).

Результат 3. Новый, так как впервые уточнены патогенетические механизмы формирования невынашивания беременности, с детальной

характеристикой 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.

Результат 4. Является новым, так как впервые установлены прогностическая 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.

Результат 5. Является новым, так как впервые факторы риска при НБ подтверждены морфофункциональными изменениями и транзицией полиморфных генов фолатного цикла, что явилось обоснованием для оптимизации прогностических и профилактических мер, подтвердивших свою медико-социальную эффективность.

Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи

Положения диссертации Кушубековой А.К. на тему «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» представляют собой комплексное исследование, направленное на разработку мероприятий по прогнозированию репродуктивных потерь и алгоритма дородового ухода женщин с НБ, который позволил снизить репродуктивные потери на 91,4%.

Полученные результаты взаимосвязаны, последовательно решены все задачи для достижения поставленной цели исследования, практические рекомендации построены на выверенных теоретических положениях. Диссертация содержит ряд новых научных результатов и положений по данной проблеме, имеющих внутреннее единство, что свидетельствует о личном вкладе автора.

4. Практическая значимость полученных результатов:

Для практического здравоохранения полученные данные о частоте и структуре НБ, являются обоснованием для планирования и внедрения мер, направленных на повышение качества медицинской помощи беременным женщинам с индивидуально ориентированным подходом к группам риска. Разработана прогностическая таблица факторов риска, которая является инструментом раннего выявления групп риска среди беременных женщин.

На основе результатов исследования сформулированы рекомендации для врачей семейной медицины и акушерских стационаров с целью нивелирования репродуктивных потерь у женщин с НБ в анамнезе, разработан алгоритм прогнозирования и профилактики и обоснована необходимость профилактического приема больших доз фолиевой кислоты.

Реализация материалов диссертации Кушубековой А.К. позволила:

Внедрить разработанный алгоритм прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь и прогностическую таблицу факторов риска, что позволит снизить частоту НБ и дифференцировано подойти к беременным женщинам групп риска.

Основные положения диссертационной работы 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.

По результатам диссертации получен положительный эффект: внедрение алгоритма прогнозирования и профилактики, прогностической таблицы факторов риска и профилактического приема больших доз фолиевой кислоты у беременных женщин из группы риска, позволит врачам семейной практики и акушерам стационаров использовать их как инструмент раннего выявления НБ и нивелирования репродуктивные потери.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации

Содержание диссертации отражено в следующих публикациях автора:

1. **Кушубекова, А. К.** Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Известие ВУЗов Кыргызстана. - 2015. - № 7. - С. 36-39. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26537167>.

2. **Кушубекова, А. К.** Роль гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана. - 2015. - № 5. - С. 59 - 62. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25408983>.

3. **Кушубекова, А. К.** Проблема невынашивания беременности в современном акушерстве [Текст] / А. Э. Самигуллина // Известия ВУЗов Кыргызстана. - 2017. - № 7. - С. 71-73. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30502106>.

4. **Кушубекова, А. К.** Роль генетической предрасположенности при невынашивании беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана - 2018. - №8. - С. 49-53. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36776072>

5. **Кушубекова, А. К.** Невынашивание беременности: медико-социальные риск-факторы [Текст] / А. Э. Самигуллина // Интернет журнал ВАК КР. - 2018. - № 3. - С. 27-34. - Режим доступа: <http://ais.vak.kg/jurnalVAK/index.php?show=3>.

6. **Кушубекова, А. К.** Анализ частоты и структуры невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. - С. 141-146. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36871058>.

7. **Кушубекова, А. К.** Невынашивание беременности: частота и тенденции [Текст] / А. Э. Самигуллина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2019. - № 1. - С. 87-92. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36965502>.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском и английском языках.

6. Замечания:

7. Предложения:

8. Рекомендации: Назначить **первым официальным аппонентом** – д.м.н., профессора Аскерова А. А., **вторым официальным аппонентом** – к.м.н Джумалиеву А.Д.

В качестве ведущей организации АО Научный центр акушерства, гинекологии и МЗ.РК (г.Алматы, Республика Казахстан), где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология.

9. Заключение:

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.19.603 при Кыргызской Государственной Медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Кыргызском Государственном Медицинском Институте Переподготовке и Повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, принять диссертацию, на тему «Прогнозирование невынашивания беременности и профилактика репродуктивных потерь» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01.- акушерство и гинекология.

Эксперт:
д.м.н., профессор



В.Т. Рыскельдиева

Подпись:

Дата:

Подпись члена комиссии заверяю:

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., с.н.с.



Ч.А. Стакеева

28.09.2019

Стакеева Ч.А.

Подпись _____ заверяю

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., с.н.с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета
д.м.н., профессора Шоонаевой Нургуль Джумагазиевны

Диссертационный совет Д 14.19.603

при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Кыргызском государственном медицинском институте переподготовке и повышения квалификации им.С.Б.Даниярова.

по диссертационной работе соискателя Кушубековой А.К. на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология, рассмотрев диссертацию Кушубековой Айнуры Касымовны пришла к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите

Диссертационная работа на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», соответствует специальности, по которой диссертационному совету дано право проводить защиту. В работе проведено дицикличное гибридное исследование с ретроспективной и перспективной частями на базе Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМид) МЗ КР. Представлены тенденции уровня и структуры невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид за пятилетний период и рассчитан ориентированный прогноз на ближайшие годы. Проанализированы особенности анамнеза, течения гестации, родов и исходы для плода и матери у женщин с невынашиванием беременности. Проведен анализ причинно-следственной связи этиологической доли выявленных факторов риска развития невынашивания беременности. Разработан алгоритм прегравидарной реабилитации и дородового ухода женщин с невынашиванием беременности и апробирован в эксперименте. Доказана высокая медико-социальная эффективность данного эксперимента.

Для практического здравоохранения разработан и внедрен алгоритм прогнозирования и профилактики невынашивания беременности на уровне центров семейной медицины и акушерских стационаров, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

2. Целью исследования является - представить на основе комплексного анализа факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фолатного цикла мероприятия по снижению частоты репродуктивных потерь.

Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

1. Изучена частота, структура и динамика невынашивания беременности и составлен прогноз до 2020 года.
2. Выявлена значимость риск-факторов в реализации невынашивания беременности и представлен медико-социальный портрет женщин с данной патологией.
3. Оценена роль полиморфизма генов фолатного цикла, как предикторов невынашивания беременности.

4. Научно обоснован и апробирован на практике алгоритм профилактики и прогнозирования невынашивания беременности.

Объем исследования диссертации: на первом этапе исследования проведено поперечное когортное ретроспективное исследование, для этого сплошным методом изучены данные в абсолютных цифрах из годовых отчетов клинического родильного дома НЦОМид МЗ КР за 2013-2017 годы. Анализ тенденций во времени рассчитан с помощью интервального динамического ряда.

Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии. Качество полученного уравнения проверено: значимостью коэффициентов и критерием Стьюдента, значимость уравнения в целом коэффициентов критерием Фишера (F-статистика), эмпирическим корреляционным отношением и коэффициентом детерминации.

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, которые были разделены на 2 группы из них: 1-я группа (основная) – 189 беременных женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, 2-я группа контрольная – 150 условно здоровых беременных женщин.

Предмет исследования: 1) беременные женщины с невынашиванием беременности в анамнезе; 2) условно здоровые беременные; 3) в работе использованы результаты общеклинического, биохимического, ультразвукового, цитологического и статистического методов исследования, что соответствует требованиям к проведению исследований 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 невынашивании беременности, 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 20,0% 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, до симптоматическое 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.

3. Научные результаты.

В работе представлены следующие новые практические научно обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для акушерства и гинекологии:

Результат 1. Проведен ретроспективный анализ частоты и структуры невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид, представлен прогноз данных тенденций (глава 3, раздел 3.1).

В период с 2013 по 2017 гг. установлен высокий уровень невынашивания беременности, составивший 34,6% из общего количества исходов беременности. Рассчитанный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года.

Результат 2. Представлен медико-социальный портрет беременных с репродуктивными потерями (глава 3, раздел 3.2).

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).

Результат 3. Проведены патоморфологические исследования соскобов из полости матки у женщин с потерей желанной беременности (глава 3, раздел 3.3).

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%).

Результат 4. Изучены носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности и их предиктивная значимость (глава 3, раздел 3.4).

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, что представляет худший вариант носительства генов.

Результат 5. Проведена оценка эффективности таблицы и алгоритма прогнозирования невынашивания беременности и профилактики репродуктивных потерь (глава 3, раздел 3.5).

В ходе исследования установлено, что предложенный эксперимент с профилактически направленной терапией позволил пролонгировать беременность свыше 12 недель у всех 128 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Однако, у 66,4% женщин основной группы беременность осложнилась: анемией (48,9%), вагинитами (11,1%), угрозой прерывания беременности (10,0%), гестационной гипертензией (7,8%), многоводием (4,4%), острым пиелонефритом (4,4%), частичной преждевременной отслойкой плаценты (3,3%), ретрохориальной гематомой (3,3%), ретроплацентарной гематомой (2,2%), бессимптомной бактериурией (2,2%), внутриутробной гипоксией плода (1,1%).

Пролонгирование беременности до доношенного срока произошло у 92,2% женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, в 2,3% случаях произошли ранние роды, в 2,3% - самопроизвольные выкидыши и в 3,1% - замершая беременность.

Срочные роды произошли у 92,2% женщин с невынашиванием беременности, самостоятельные роды были у 87,3%, что статистически значимо реже контроля (100,0% – 97,3%). Роды путем КС у женщин с НБ произошли в 3,8 раз чаще, чем в группе контроля (5,1% и 0,7%).

У женщин с невынашиванием беременности в 2,3 раза чаще роды осложнились: слабостью родовой деятельности (3,1%), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (1,6%) и дородовым излитием околоплодных вод (1,6%).

При оценке исходов родов для новорожденного не установлено статистически значимых различий между группами по весу и состоянию здоровья новорожденных, однако у женщин с невынашиванием беременности были: мертворождение (0,8%) и недоношенные дети (1,7%).

Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результат 1. Обоснован. Сплошным методом изучены данные в абсолютных цифрах из годовых отчетов клинического родильного дома НЦОМиД за 2013-2017 годы.

Для анализа динамического ряда, отражающего изменение частоты и динамику невынашивания беременности, был выбран общепринятый средний цикл развития, составляющий 5 лет. Анализ тенденций невынашивания беременности во времени рассчитан с помощью интервального динамического ряда. Для анализа скорости и характера изменений в динамике были рассчитаны цепные показатели (абсолютный прирост, темп прироста, темп роста, коэффициент наглядности, значение 1% (роста), сглаживание динамического ряда методом укрупнения интервала и скользящей средней).

Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии. Качество полученного уравнения

проверено: критерием Стьюдента, значимость уравнения в целом - критерием Фишера (F-статистика), эмпирическим корреляционным отношением, коэффициентом детерминации. Оценка качества построенной модели проверена гетероскедастичностью, тестом Спирмена и Голдфелда-Квандта.

Результат 2. Обоснован. 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, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) – 189 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и 2-я группа (контрольная) – 150 условно здоровых женщин. Средний возраст беременных женщин в основной группе составил $29,9\pm 2,5$ года, в группе контроля – $29,1\pm 2,5$ статистически значимой разницы в группах не выявлено, $p>0,005$.

Проведено комплексное углубленное обследование женщин по единой схеме, особое внимание уделялось данным анамнеза, отягощенной наследственности, вредным привычкам, качеству питания и жизни, преморбидному фону, менструальной и генеративной функциям, гинекологическим заболеваниям, выявлению факторов риска.

Результат 3. Обоснован. Для изучения патоморфоза невынашивания беременности, сплошным методом проведено гистологическое исследование 165 образцов послеоперационного абортного материала у женщин с самопроизвольной потерей беременности в сроках 13-21 недели гестации, поступивших в гинекологическое отделение КРД НЦОМиД в 2015 году.

Были изучены следующие структурные элементы эндометрия и плодного яйца: ворсины, межворсинчатое пространство, строма ворсин, цитотрофобласты ворсин и децидуальная ткань. Для гистологического исследования образцы ткани фиксировали в 10% формалине, заливка в парафин проведена по общепринятой методике, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. 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.

Результат 4. Обоснован. 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 B12 - MTHFR, MTR и MTRR, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и фолиево-дефицитными состояниями.

Результат 5. Обоснован. Объектом исследования были 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.

На этапе планирования беременности у женщин с невынашиванием беременности были выявлены факторы риска по разработанной нами таблице прогностической значимости риск-факторов. Коррекция соматической и гинекологической патологии проведена решением консилиума с привлечением врачей смежных специальностей.

На этапе прегравидарной подготовки и в течение всей беременности женщинам с репродуктивными потерями был назначен прием фолиевой кислоты в дозе 4 мг в сутки. Ведение беременных проводилось согласно клиническому протоколу «Физиологическая беременность» от 20 ноября 2013 года с включением женщин с НБ в группу высокого 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, SEER – снижение абсолютного риска (%), CRR – снижение относительного риска (%), OR – отношение шансов. Для оценки социальной эффективности был рассчитан интегральный показатель эффективности QALY (qualityadjustedlifecycleyears) – годы качественной жизни, позволяющий в количественной форме отразить уровень качества жизни женщин с невынашиванием беременности.

Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результат 1. Является новым для Кыргызстана, так как впервые доказано, что уровень невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид характеризуется относительной устойчивостью за истекшие 5 лет. Краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года.

Результат 2. Является новым, так как впервые в КР, 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, привычное невынашивание, гипотиреоз, гипертоническая болезнь, гиперандрогения, недостаточность лютеиновой фазы, аномальное маточное кровотечение и инфекции, передающиеся половым путем.

Результат 3. Является новым, так как впервые 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.

Результат 4. Является новым, так как впервые в КР установлена 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.

Результат 5. Является новым, так как впервые для оптимизации прогностических и профилактических мер были использованы

подтвержденные методами доказательной медицины факторы риска невынашивания беременности, морфофункциональные изменения транзиции полиморфных генов фолатного цикла, а внедрение и апробации алгоритма профилактики доказала высокую медико-социальную эффективность.

Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

Положения диссертационной работы Кушубековой А.К. на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» представляют собой комплексное исследование, направленное на разработку мероприятий прикладной значимости по прогнозированию и снижению репродуктивных потерь на основе комплексного анализа факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фолатного цикла.

Полученные результаты взаимосвязаны, последовательно решены все задачи для достижения поставленной цели исследования, практические рекомендации построены на выверенных теоретических положениях. Диссертация содержит ряд новых научных результатов и положений по данной проблеме, имеющих внутреннее единство, что свидетельствует о личном вкладе автора.

4. 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 с индивидуально ориентированным подходом к группам риска.

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

Реализация материалов диссертации Кушубековой А.К. позволила:

- для современного акушерства определить уровень и тенденции невынашивания беременности и рассчитать краткосрочный прогноз, подтверждающий сохранение данных тенденций до 2020 года:
- доказать, что 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);

- установить, что в основе механизмов развития невынашивания беременности являются морфофункциональные изменения при формировании беременности и транзисии 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.

Основные положения диссертационной работы внедрены в работу Национального центра охраны материнства и детства. Материалы диссертации используются в учебных программах КГМИП и ПК для обучения врачей семейной медицины и акушеров-гинекологов.

По результатам диссертации получен следующий положительный эффект: на основе внедрения представленных сведений о вероятной масштабности проблемы, доказанных риск-факторах, алгоритме прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь, у врачей семейной медицины и акушеров стационаров появился научно доказанный инструмент индивидуально ориентированного подхода к женщинам с невынашиванием беременности при их дородовом уходе, который позволяет пролонгировать желанную беременность и снизить репродуктивные потери.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском и английском языках.

6. Замечания: В ходе рецензирования принципиальных замечаний не выявлено, имеются отдельные стилистические и орфографические ошибки, которые оговорены с диссертантом и исправлены.

7. Предложения: нет

8. Рекомендации: Назначить первым официальным аппонентом - д.м.н., профессора Аскерова А. А., вторым официальным аппонентом - к.м.н. Джумалиеву А. Д.

В качестве ведущей организации АО Научный центр акушерства, гинекологии и МЗ.РК (г. Алматы, Республика Казахстан), где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология.

9. Заключение: Диссертация написана на русском языке, легко читается. Работа изложена на 145 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, главы по результатам собственных исследований и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций для практического здравоохранения, списки использованной литературы. В работе имеет место 47 таблиц и 17 рисунков. Библиографический указатель состоит из 120 русско- и 29 англоязычных источников. Материал таблиц соответствует описываемым цифрам которые приведены в диссертационной работе. Рисунки отображают материал работы.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.19.603 при Кыргызской Государственной Медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Кыргызском Государственном Медицинском Институте Переподготовке и Повышения квалификации им.С.Б. Даниярова, принять диссертацию, на тему «Прогнозирование невынашивания беременности и профилактика репродуктивных потерь», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01.- акушерство и гинекология.

Эксперт: д.м.н., профессор Шоонаева Н.Дж.

Подпись:

Ч. Шай

Дата:

Подпись члена комиссии заверяю:

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н.,с.н.с.



Стакеева Ч. А.

15.09.2020

Стакеева Ч. А.

Подпись

заверяю

зав. общим отделом

К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И. К. АХУНБАЕВА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперта д.м.н.профессора Аскерова Арсен Аскеровича

Диссертационного совета Д 14.19.603

при Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева и Кыргызском Государственном Медицинском Институте Переподготовке и Повышения Квалификации им. С.Б. Даниярова по диссертационной работе Кушубековой А.К. на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Эксперт диссертационного совета Аскеров А.А. д.м.н., профессор, рассмотрев диссертационную работу соискателя Кушубековой А.К. на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету проводить защиту

Диссертационная работа Кушубековой А.К. на тему: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь», соответствует специальности, по которой диссертационному совету дано право проводить защиту. В работе проведен ретроспективный анализ частоты, структуры и динамики невынашивания беременности и рассчитан ориентированный прогноз до 2020 года. Выявлена значимость риск-факторов в реализации невынашивания беременности и представлен медико-социальный портрет женщин с данной патологией. Оценена роль полиморфизма генов фолатного цикла, как предикторов невынашивания беременности.

Для практического здравоохранения научно обоснован и апробирован на практике алгоритм профилактики и прогнозирования невынашивания беременности, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

2.Целью исследования явилось представить комплексную оценку факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фолатного цикла и разработка мероприятий по снижению частоты репродуктивных потерь

Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

1. Изучена частота, структура и динамика невынашивания беременности и составлен прогноз до 2020 года.
2. Выявлена значимость риск-факторов в реализации невынашивания беременности и представлен медико-социальный портрет женщин с невынашиванием беременности.
3. Проведена оценка роли полиморфизма генов фолатного цикла, как предикторов невынашивания беременности.
4. Проведена практическая апробация алгоритма профилактики и прогнозирования невынашивания беременности.

Объем исследования диссертации: 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. Анализ тенденций невынашивания беременности во времени рассчитан с помощью интервального динамического ряда.

Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии. Качество полученного уравнения проверено критерием Стьюдента, значимость уравнения в целом - критерием Фишера (F-статистика), эмпирическим корреляционным отношением, коэффициентом детерминации. Оценка качества построенной модели проверена гетероскедастичностью, тестом Спирмена и Голдфелда-Квандта.

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

На втором этапе исследования проведено рандомизированное когортное неослепленное проспективное исследование, для его проведения необходимый объем выборки был рассчитан по Е.Н. Шигану.

Причастность полиморфизма генов фолатного цикла к развитию невынашивания беременности была исследована на 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.

Третьим этапом исследования стала экспертная оценка алгоритма профилактики и прогнозирования невынашивания беременности.

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.

Предмет исследования: 1) беременные женщины с невынашиванием беременности в анамнезе фертильного возраста; 2) условно здоровые беременные; 3) в работе использованы результаты общеклинического, биохимического, ультразвукового, цитологического, генетического и статистического методов исследования, что соответствует требованиям к проведению исследований по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертации.

Медицинская и социальная значимость невынашивания беременности, 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 невынашивания беременности составляет 20% от всех желанных беременностей и не имеет тенденции к снижению.

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. Поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности остается очень актуальным среди важнейших задач современного акушерства.

Особый интерес представляет вопрос о причастности полиморфизмов генов фолатного обмена и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности, задержке роста плода и формированию врожденных пороков. При оценке рисков по данным зарубежных авторов огромное значение имеет изучение комбинаций отдельных аллелей полиморфных генов, так как именно комбинация формирует генетическую предрасположенность организма женщины к невынашиванию беременности. До настоящего времени изучение и анализ мультифакторных заболеваний с позиции рассмотрения влияния полиморфизма генов на возникающую патологию остается трудной задачей.

Полная не изученность вопроса, направленных на выявление факторов риска и разработку мероприятий прогнозирования невынашивания беременности в Кыргызской Республике, подтверждает научную и практическую значимость исследования в масштабах страны.

На основании выше изложенного, можно заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, представляется весьма актуальным и своевременным.

3. Научные результаты.

В работе представлены следующие новые научно обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для акушерства и гинекологии:

Результат 1. Проведен ретроспективный анализ частоты структуры, тенденций и прогнозирование невынашивания беременности в КРД НЦОМиД (глава 3, раздел 3.1).

В период с 2013 по 2017 годы в КРД НЦОМиД отмечался изначально высокий уровень данной патологии - 1366,0 случаев в 2013 году и сохранение данной тенденции до 2017 года - 1123,4.

Рассчитанный прогноз указывает на вероятность сохранения высокой частоты обращений по поводу невынашивания беременности к 2020 году и достигнет 1133,2 случая в год при сохранении объемов медицинской помощи женщинам со спонтанными прерываниями беременности.

Результат 2. Изучены медико-социальные аспекты у женщин с репродуктивными потерями (глава 3, раздел 3.2).

Детерминирующими медико-социальными факторами риска НБ являются: наличие наследственной предрасположенности ($\chi^2=24,2$, OR=29,2, RR=24,6), стрессовые ситуации в семье ($\chi^2=221,5$, OR=93,4, RR=7,4), проживание женщины в браке без регистрации ($\chi^2=42,8$, OR=7,8, RR=5,2), в экономически уязвимой семье ($\chi^2=27,3$, OR=5,0, RR=3,7).

Медико-социальный портрет женщин с невынашиванием беременности выглядит следующим образом: средний возраст (29,9 лет), сельчанки (86,8%), проживали 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).

Результат 3. Проведено патоморфологическое исследование соскобов из полости матки у женщин с невынашиванием беременности (глава 3, раздел 3.3).

Выявлены значимые структурно-функциональные нарушения, которые необходимо учитывать при планировании последующей беременности. Гистологическое изучение материала выявило 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%.

Выявлена статистически значимая зависимость патоморфологических изменений от возраста женщины: для возрастной категории 20-24 года ($r=0,80$; $p<0,001$), 25-29 лет ($r=0,87$; $p<0,001$), 30-34 года ($r=0,92$; $p<0,001$), 35 лет и старше ($r=0,98$; $p<0,001$). Для женщин старше 35 лет статистическая

значимость различий в сравнении с другими возрастными группами в разы выше ($t=6,8$; $p<0,001$).

Результат 4. Изучена предиктивная значимость носительства различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности (глава 3, раздел 3.4).

Было выявлено 13 модификаций генотипов с различной частотой встречаемости, в основной группе - 10, в контрольной - 8, $p>0,05$.

Набор нуклеотидов в генах фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности отличался от группы контроля. Рассмотрена роль транзиций нуклеотидов генов фолатного цикла в формировании репродуктивных потерь. Наиболее часто у женщин с невынашиванием беременности встречались гетерогенные транзиции генов (59,5%), $p<0,001$. Гипергомоцистеинемия выявлена статистически значимо чаще в группе гомозиготной транзиции в сравнении с другим набором генов, как в основной, так и в группе контроля, $p<0,001$.

Для определения степени этиологической доли выявленных транзиций полиморфизма генов фолатного цикла была рассчитана прогностическая значимость данных мутаций. Гомозиготная мутация нуклеотидов может считаться специфичным фактором возникновения невынашивания беременности (EF=86,6%) при этом прогностическая доля фактора риска полная, $p<0,001$.

Была выявлена высокая степень причастности (EF=62,0%) гетерозиготных транзиций нуклеотидов полиморфных генов фолатного цикла, который также следует считать специфичным предопределяющим фактором риска развития невынашивания беременности.

Результат 5. Проведена экспертная оценка алгоритма прогнозирования невынашивания беременности и профилактики репродуктивных потерь (глава 3, раздел 3.5).

Был разработан алгоритм профилактики невынашивания беременности, состоящий из этапов планирования и прегравидарной подготовки беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и включающий оценку факторов риска, унифицированный индивидуальный подход с формированием положительного настроения на материнство и повышение роли и ответственности самой женщины и назначение приема фолиевой кислоты в дозе 4 мг в сутки.

Установлено, что предложенный алгоритм с профилактически направленной терапией позволил пролонгировать беременность свыше 12 недель у всех 128 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Апробация алгоритма ведения беременных женщин с НБ позволила снизить репродуктивные потери на 91,4%.

4. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результат 1. Обоснован. Сплошным методом изучены данные о невынашивании беременности в абсолютных цифрах из годовых отчетов клинического родильного дома НЦОМиД за 2013-2017 годы.

Анализ тенденций невынашивания беременности во времени рассчитан с помощью интервального динамического ряда. Для анализа скорости и характера изменений в динамике были рассчитаны цепные показатели (абсолютный прирост, темп прироста, темп роста, коэффициент наглядности, значение 1% (роста), сглаживание динамического ряда методом укрупнения интервала и скользящей средней).

Краткосрочный прогноз до 2020 года был рассчитан с помощью уравнения парной линейной регрессии. Качество полученного уравнения проверено: критерием Стьюдента, значимость уравнения в целом - критерием Фишера (F-статистика), эмпирическим корреляционным отношением, коэффициентом детерминации. Оценка качества построенной модели проверена гетероскедастичностью, тестом Спирмена и Голдфелда-Квандта.

Результат 2. Обоснован. Проведено рандомизированное когортное не ослепленное проспективное исследование, для его проведения необходимый объем выборки был рассчитан по Е.Н. Шигану (1987) ($t=3,2$, $P<0,001$, 99,9%).

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. Внимание уделено 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).

Параллельно с лабораторным исследованием проводилось инструментальное исследование - УЗИ.

Определение уровня гомоцистеинов плазме крови определяли методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с последующей электрохимической детекцией по методике L.A. Smolin, J.A. Shneider (1998).

Для выявления мутаций в генах фолатного цикла первоначально выделяли ДНК из периферической крови, концентрацию ДНК определяли спектрометрически, после чего проводили полимеразную цепную реакцию (аллель-специфическая полимеразная цепная реакция) с детекцией результатов в режиме реального времени.

Результат 3. Обоснован. Сплошным методом проведено гистологическое исследование 165 образцов послеоперационного абортивного материала у женщин с самопроизвольной потерей беременности в сроках 13-21 недели гестации. Для гистологического исследования образцы ткани фиксировали в 10% формалине, заливка в парафин проведена по общепринятой методике, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для объективной оценки удельного веса структурных элементов эндометрия и плодного яйца использовали стандартную окулярную сетку Автандилова (1977).

Результат 4. Обоснован. Проведено исследование 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.

Были отобраны 4 полиморфных варианта генов метаболизма фолиевой кислоты и витамина В₁₂ - MTHFR, MTR и MTRR, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и фолиево-дефицитными состояниями выявления генетической предрасположенности.

Результат 5. Обоснован. Экспертная оценка алгоритма прогнозирования проводилась у 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.

Ведение беременных проводилось согласно клиническому протоколу «Физиологическая беременность» от 20 ноября 2013 года с включением женщин с НБ в группу высокого риска.

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

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

5. Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результат 1. Является новым для Кыргызстана, так как впервые установлен уровень невынашивания беременности по обращаемости в КРД НЦОМид за пятилетний период (2013-2017 гг.), составивший 34,6% из общего количества исходов беременности, краткосрочный прогноз подтверждает сохранение данной тенденции до 2020 года (2013 г. – 1382 случая, а к 2020 г. – 1133, $t=23,0$, $p<0,001$).

Результат 2. Является не новым, так как 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 ($EF=87,0$).

Результат 3. Новый, так как впервые 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.

Результат 4. Является новым, так как впервые 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.

Результат 5. 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.

6. Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи

Положения диссертации Кушубековой А.К. по теме: «Прогнозирование невынашивания беременности, профилактика репродуктивных потерь» представляют собой комплексное исследование, направленное на разработку мероприятий прикладной значимости по прогнозированию и снижению репродуктивных потерь на основе комплексного анализа факторов риска, морфофункциональных проявлений и генных дисфункций фоллатного цикла.

Полученные результаты взаимосвязаны, последовательно решены все задачи для достижения поставленной цели исследования, практические рекомендации построены на выверенных теоретических положениях.

Диссертация содержит ряд новых научных результатов и положений по данной проблеме, имеющих внутреннее единство, что свидетельствует о личном вкладе автора.

4. Практическая значимость полученных результатов

Для практического здравоохранения полученные данные об уровне невынашивания беременности являются обоснованием для планирования и внедрения мер, направленных на повышение качества медицинской помощи беременным женщинам.

Разработаны алгоритмы прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь.

На основе результатов проведенного исследования сформулированы рекомендации для врачей семейной медицины и акушерских стационаров по повышению эффективности родового индивидуально ориентированного ухода женщин групп высокого риска по невынашиванию беременности.

Реализация материалов диссертации Кушубековой А.К. позволила:

- для современного акушерства определить уровень и тенденции невынашивания беременности и рассчитать краткосрочный прогноз, подтверждающий сохранение данных тенденций до 2020 года.
- доказать, что реализация невынашивания беременности потенцируется комплексом достоверно значимых риск – факторов, главными из которых являются: социальные (EF=79,7%), отягощенный акушерский анамнез (EF=98,8%), соматическая патология (EF=93,1%), гинекологическая эндокринная патология (EF=96,4%) и ИППП (EF=87,0%), в полной мере отражающих социальный и соматический портрет женщин и современные проблемы акушерства.
- установить, что патологические изменения в abortивном материале проявляются в виде: геморрагических нарушений (36,4%), воспаления (30,3%), гормональной недостаточности (13,3%) и сочетанных патологий (20,0%), которые находятся в сильной положительной корреляции с возрастом женщины (r от 0,80 до 0,98, $p < 0,001$) и количества репродуктивных потерь (однократной $r = 0,96$, $p < 0,001$, трехкратной $r = 0,94$, $p < 0,001$).

- научно доказать, что специфичными факторами риска развития НБ с высокой доказанной обусловленностью являются: гипергомоцистеинемия (EF=97,0%) и мутации в генах фолатного цикла - гомозиготные (EF=86,6%) и гетерозиготные (EF=62,0%); статистически значимо чаще прерывание беременности для гомозиготных транзиций происходит в сроках до 12 недель, а гетерозиготных – в 13-21 недели, $p < 0,001$.

- апробация в клинической практике разработанного алгоритма прогнозирования и профилактики репродуктивных потерь доказала высокую медицинскую (CRR=96,2%, OR=150,4) и социальную (QALY=1,4) эффективность.

Основные положения диссертационной работы внедрены в работу Национального центра охраны материнства и детства. Материалы диссертации используются в учебных программах КГМИП и ПК для обучения врачей семейной медицины и акушеров-гинекологов.

По результатам диссертации получен следующий положительный эффект: на основе внедрения представленных сведений о вероятной масштабности проблемы, разработанных критериев прогнозирования мероприятий по снижению частоты НБ, факторов риска и алгоритма дородового ухода для женщин групп высокого риска по НБ позволило врачам семейной практики и акушерам стационаров применить полученные знания в своей практической деятельности для профилактики репродуктивных потерь.

Подтверждения опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации.

Содержание диссертации отражено в следующих публикациях автора:

1. **Кушубекова, А. К.** Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Известие ВУЗов Кыргызстана. - 2015. - № 7. - С. 36-39. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26537167>.
2. **Кушубекова, А. К.** Роль гипергомоцистеинемии в развитии репродуктивной недостаточности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Наука новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2015. - № 5. – С. 59-62. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25408983>.
3. **Кушубекова, А. К.** Проблема невынашивания беременности в современном акушерстве [Текст] / А. Э. Самигуллина // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2017. - № 7. – С. 71-73. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30502106>.
4. **Кушубекова, А. К.** Роль генетической предрасположенности при невынашивании беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. - № 8 – С. 49-53. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36776072>.

5. **Кушубекова, А. К.** Невынашивание беременности: медико-социальные риск-факторы [Текст] / А. Э. Самигуллина // Интернет журнал ВАК КР. - 2018. - № 3. - С. 27-34. - Режим доступа: <http://ais.vak.kg/jurnalVAK/index.php?show=3>.

6. **Кушубекова, А. К.** Анализ частоты и структуры невынашивания беременности [Текст] / А. Э. Самигуллина // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. - С. 141-146. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36871058>.

7. **Кушубекова, А. К.** Невынашивание беременности: частота и тенденции [Текст] / А. Э. Самигуллина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2019. - № 1 - С. 87-92. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36965502>.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском и английском языках.

6. Замечания: Касаются мелких погрешностей в оформлении диссертации.

7. Предложения: Учитывая неизученность данной проблемы в нашей стране используя итоги проведенного исследования могут быть использованы в создании клинических рекомендаций в планировании организационных мероприятий по прогнозированию и снижению частоты невынашивания беременности.

8. Рекомендации: Назначить **первым официальным аппонентом** - д.м.н., профессора Аскерова А. А., **вторым официальным аппонентом** - к.м.н. Джумалиеву А. Д.

В качестве ведущей организации АО Научный центр акушерства, гинекологии МЗ.РК (г. Алматы, Республика Казахстан), где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.01-акушерство и гинекология.

9. Заключение: Диссертационная работа Кушубековой А.К. является законченным научным трудом, в которой внутреннее единство всех глав диссертации, направленное на достижение цели работы, решается адекватно поставленным задачам.

Состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы и приложения. Во введении изложены актуальность темы диссертации, цель и задачи исследования, связь темы с научными программами, новизна, практическая значимость диссертации и структура и объем диссертации.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.19.603 при Кыргызской Государственной Медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Кыргызском Государственном Медицинском Институте Переподготовке и Повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, принять диссертацию, на тему «Прогнозирование невынашивания беременности и профилактика репродуктивных потерь» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01.- акушерство и гинекология.

Эксперт:
д.м.н., профессор

А.А. Аскеров

Подпись:

Дата:

Подпись члена комиссии заверяю:

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., с.н.с.



Ч.А. Стакеева
15.09.2019
Подпись Стакеевой Ч.А. заверяю
Зав. общим отделом
К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.К. АХУНБАЕВА