

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Кан Натальи Енкиновны на диссертацию Забановой Екатерины Андреевны на тему: «Особенности ведения беременных с задержкой роста плода с учётом механизмов эпигенетической регуляции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Задержка роста плода (ЗРП) – распространенное осложнение, сопровождающее, по данным отечественных и зарубежных авторов, около 10% беременностей в развитых и 20% в развивающихся странах. При этом ЗРП является второй по частоте среди причин перинатальных смертей, после недоношенности. Риск преждевременных родов, перинатальных потерь, а также заболеваний неонатального периода существенно выше для новорожденных, чьё внутриутробное развитие сопровождалось ЗРП. В последнее время в научном сообществе особенно подчёркивается влияние условий, в которых происходило внутриутробное развитие, на здоровье человека в течение всей последующей жизни и передачу этой «плодовой программы» уже своему потомству. Итак, установлено, что антенатальный период закладывает здоровье и качество жизни человека в будущем, что обуславливает несомненное влияние патологии внутриутробного периода на состояние здоровья, заболеваемость населения.

Значительный вклад исследуемого осложнения беременности в структуру перинатальной заболеваемости и смертности, а также известное влияние данной патологии антенатального периода на развитие, здоровье и качество жизни человека уже во взрослом возрасте определяет высокую социальную и медицинскую значимость и не вызывает сомнения в актуальности темы, избранной автором.

Таким образом, диссертационная работа Забановой Е.А., посвященная улучшению предикции задержки роста плода в конце первой половины

беременности и прогнозированию развития критических расстройств фетоплацентарного кровотока на основании определения плацентаспецифичных микроРНК в крови беременных, является актуальной и имеет несомненную научно-практическую значимость.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертационной работе Забановой Е.А. научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на тщательно проведённом анализе данных. Избранные методологические подходы отвечают целям и задачам исследования, при этом работа отличается внутренним единством и последовательностью.

В работе применены как широко используемые в рутинной клинической практике методы оценки состояния плода (ультразвуковое и доплерометрическое исследование, кардиотокография), так и высокотехнологичный метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени – для определения экспрессии микроРНК. Современные методы исследования и достаточный объём клинического материала (объём выборки составил 200 человек) обеспечивает высокий уровень достоверности результатов.

Статистическая обработка полученных данных проведена корректно, с помощью современного программного обеспечения и с применением разнообразных статистических методов, что подтверждает достоверность результатов и обоснованность выводов и демонстрирует чёткое следование принципам доказательной медицины.

Основные положения научной работы аргументированы, они ёмко отражают суть проведённого исследования и свидетельствуют о высоком уровне владения темой работы. Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам и раскрывают цель исследования, резюмируя основные достигнутые в ходе исследования результаты. Практические рекомендации обоснованы, они могут быть успешно внедрены в работу

акушеров-гинекологов и использоваться в учебном процессе последипломного образования медицинских ВУЗов.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Детальный анализ обследований пациенток, вошедших в исследование, включая оценку клинико-anamnestических данных, акушерского и гинекологического статуса, данных ультразвуковых и доплерометрических исследований, а также экспрессии плацента-специфичных микроРНК, позволил автору получить действительно уникальные данные с высокой степенью научной новизны. Результаты работы расширяют существующие представления о патогенезе ЗРП на самом глубинном, молекулярном уровне, подводя научную базу под обоснованность методов предикции задержки роста плода и прогрессирования нарушений фетоплацентарного кровотока у пациенток с данным осложнением.

В результате анализа экспрессии 16 плацента-специфичных микроРНК в крови автором было установлено статистически значимое снижение экспрессии микроРНК-103а-3р, микроРНК-26а-5р и микроРНК-125b-5р у пациенток с ЗРП в 30 недель – 31 неделю 6 дней. Наибольший интерес при этом представляет тот факт, что экспрессия микроРНК-125b-5р коррелирует со степенью нарушений фетоплацентарного кровотока, минимальный уровень экспрессии данной микроРНК был выявлен при критических нарушениях фетоплацентарного кровотока.

При этом особенно ценно, что обнаруженный новый маркер – экспрессия микроРНК-125b-5р, определённая у пациенток с ЗРП в 30 недель – 31 неделю 6 дней или в крови беременных в 18–21 неделю, – коррелирует с уже известным предиктором ЗРП – сниженным показателем ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А), определённым в биохимическом скрининге в 12 недель.

Автором установлены эпигенетические маркеры неблагоприятных исходов для новорожденных при ЗРП в 30 недель – 31 неделя 6 дней: уровень экспрессии микроРНК-125b-5р в крови беременных коррелирует с

вероятностью смерти новорожденного в неонатальном периоде, что позволяет беременных с ЗРП своевременно относить к группе риска по неонатальной потере при показателе Ct микроРНК-125b-5p в крови более 43,1 единицы.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертационная работа Забановой Е.А. имеет не только фундаментальное значение для научного сообщества, но и несомненную практическую направленность. Автором предложены патогенетически обоснованные рекомендации по ведению беременных с ЗРП, предусматривающая оценку экспрессии микроРНК-125b-5p в крови в 30 недель – 31 неделя 6 дней и уровня РАРР-А по результатам биохимического скрининга в 11 недель – 13 недель 6 дней. Расчёт прогностического индекса, позволяющего прогнозировать появление критических расстройств фетоплацентарного кровотока у беременных с ЗРП, позволяет проводить своевременную стратификацию риска столь тяжёлых нарушений состояния плода, а значит, оптимизировать тактику ведения таких пациенток.

Бесспорной значимостью для практикующих специалистов обладает представленный способ расчёта риска развития ранней ЗРП в настоящую беременность, основанный на определении экспрессии микроРНК-103a-3p, микроРНК-26a-5p и микроРНК-125b-5p в крови беременных в 18–21 неделю. Совершенствование подходов к ранней предикции ЗРП даёт практикующему врачу важный инструмент, позволяющий снизить вероятность манифестации данного осложнения беременности путём проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Содержание работы

Диссертационная работа построена по традиционному типу, изложена на 125 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, клинической

характеристики групп, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для внедрения в практику и библиографического указателя литературы, включающего 167 источника, из них 41 отечественных и 126 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 10 рисунками.

В главе 1 (обзор литературы) изложены анализ публикаций зарубежных и российских исследований, отражающих современные представления о проблеме задержки роста плода. Подробно представлены аспекты патогенеза и диагностики ЗРП, а также вопросы современной акушерской тактики по исследуемому вопросу в соответствии с зарубежными и отечественными клиническими рекомендациями. Особое внимание автор уделяет роли механизмов эпигенетической регуляции в развитии ЗРП. Изучаемая тема достаточно освещена в обзоре литературы, изложена доступным литературным языком, отражая все грани проведенного исследования.

В главе 2 представлена клиническая характеристика включённых в исследование пациенток, имевших ЗРП в 30 недель – 31 неделю 6 дней либо при физиологически протекающей беременности. Автором проанализированы данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных беременных, при этом особое внимание автор уделила анализу биохимического скрининга 1 триместра и показателей доплерометрии маточных артерий в первом и втором ультразвуковом скрининге.

В главе 3 детально проанализированы данные ультразвуковой фетометрии и доплерометрии пациенток с ЗРП. Наиболее детально изучены показатели фетоплацентарного кровотока и исходы беременности у пациенток, имевших задержку роста плода. Большой интерес представляет анализ предикторов смерти ребёнка в неонатальном периоде у пациенток, перенесших ЗРП. Подробно представлен профиль плацента-специфичных микроРНК в крови пациенток в сроке 30 недель – 31 неделя 6 дней, дана

оценка изменениям экспрессии микроРНК, характерным для беременности, осложнившейся ЗРП.

В главе 4 представлена сравнительная характеристика экспрессии плацента-специфичных микроРНК в крови беременных с ЗРП с различными нарушениями фетоплацентарного кровотока. Большой интерес вызывает разработанная прогностическая модель, основанная на определении показателя PAPP-A по результатам биохимического скрининга в 11 недель – 13 недель 6 дней и величины экспрессии микроРНК-125b-5p в крови беременной в сроке 30 недель – 31 неделя 6 дней, которая позволяет своевременно выделять группу беременных, имеющих высокий риск развития критических расстройств плодово-плацентарного кровотока. Определение степени риска позволяет индивидуально подойти к ведению беременных с высоким риском декомпенсации и добиться улучшения перинатальных исходов в данной группе пациенток.

Глава 5 представляет собой закономерно следующий из полученных ранее результатов второй, проспективный этап исследования, включающий оценку профиля плацента-специфичных микроРНК в крови у беременных в 18–21 неделю и дальнейший сравнительный анализ экспрессии микроРНК в зависимости от наличия ранней ЗРП в дальнейшем течении беременности.

В главе 6 вдумчиво и глубоко проанализированы результаты проведённого исследования в сопоставлении с результатами других авторов по данным отечественной и зарубежной литературы.

Выводы и практические рекомендации подкреплены хорошей доказательной базой, убедительны, аргументированы и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Результаты работы изложены в 14 публикациях, три из которых – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, также получен патент на изобретение и зарегистрирована база данных. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Автореферат содержит все основные положения диссертации.

В ходе рецензирования работы возникли вопросы к диссертанту:

1. Какие лечебно-профилактические мероприятия целесообразно, по Вашему мнению, проводить пациенткам при установленном в 18-21 неделю высоком риске задержки роста плода?
2. В научной литературе имеются данные об изменении экспрессии микроРНК в ткани плаценты при осложнениях беременности, включая ЗРП. В Вашем исследовании экспрессия микроРНК в образцах плаценты не оценивалась, но как Вы полагаете, какие изменения профиля микроРНК будут выявлены при соответствующем анализе?

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Забановой Екатерины Андреевны на тему: «Особенности ведения беременных с задержкой роста плода с учётом механизмов эпигенетической регуляции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Кузнецовой Натальи Борисовны, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи – улучшение предикции задержки роста плода и прогнозирования развития критических расстройств фетоплацентарного кровотока, что обеспечивается определением плацента-специфичных микроРНК в крови беременных и последующим расчётом индивидуального риска ЗРП или формирования критических нарушений фетоплацентарной гемодинамики, что позволяет оптимизировать тактику ведения беременных и улучшить перинатальные исходы.

По актуальности, научной и практической значимости диссертационная работа отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от

20 марта 2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Забанова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор, заместитель директора
по научной работе федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Кан Наталья Енкиновна

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Кан Н.Е. заверяю:

ученый секретарь федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: +7(495) 531-44-44
E-mail: info@oparina4.ru

« 15 » июля 2022 г.