

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Н.И.Фроловой

«ОСНОВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И КОНФАУНДЕРЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН РАННЕГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности

14.01.01 – акушерство и гинекология

На фоне стабилизации показателей смертности, падение уровня рождаемости с уменьшением прироста населения привело к снижению числа подростков и женщин фертильного возраста с 9,65 млн до 6,82 млн. При этом изменилась возрастная демографическая нагрузка в сторону увеличения числа первородящих от 26 до 34 лет обусловленная деформацией модели семьи и общественных приоритетов, повлиявших на увеличение нарушений фертильности и акушерских и перинатальных осложнений. (Радзинский В.Е.2013, Magnus M.C. et al. 2016.) С возрастом накапливается и суммируется груз эпигенетических, генетических и соматических факторов отрицательно влияющих на течение беременности и ее результативность с уменьшением не только репродуктивного но и интеллектуального потенциала нации.

Таким образом, по заключению ВОЗ, 2015-17 г.г., прогнозирование, профилактика неблагоприятных факторов влияющих на эффективность зачатия и результативность беременности, а так же формирование модели медицинских и общественных приоритетов у населения с учетом индивидуальных особенностей каждого человека, является не только медицинской, но и социальной проблемой стратегического характера.

Поставленная в диссертации **цель**, через усовершенствование системы прогнозирования и профилактики репродуктивных нарушений и потерь у женщин молодого возраста, может быть одним из механизмов решения этой проблемы.

Представленные в работе **задачи** отражают основные оптимальные направления в достижении поставленной цели. В тоже время отражение демографической тенденции в Забайкальском крае не могут быть моделью для России, так как каждая территория имеет свои эпигенетические

особенности. В силу общности стратегического направления- значение полиморфизма генов и их сочетания в нарушении репродуктивной функции, 5,6 и 7 задачи могли бы быть объединены в одну.

В разделе **научная новизна** чрезвычайный интерес представляют данные сочетания мутантных генов артериальной гипертензии, метаболизма и тромбофилии в прогнозировании тяжелой преэклампсии у женщин без клинически манифестируемых факторов риска этой патологии. Уникальным является и выявленная зависимость влияния инфекции на усиления активности генов предрасположенности к тяжелой преэклампсии. Выявление роли мутантных генов на предрасположенность невынашивания беременности у клинически здоровых женщин, а так же фоллатного дефицита на фоне без симптомной генитальной инфекции являются перспективными направлениями дальнейших исследований.

Теоретическая и практическая значимость заключается в выявлении социально-возрастной группы женщин, определяющей уровень рождаемости и здоровья населения, что дает возможность провести с этим контингентом целенаправленную работу по сохранению репродуктивного здоровья. Результаты проведенных исследований позволяют предупредить тяжелую акушерскую патологию и снизить уровень привычного невынашивания беременности среди женщин без факторов риска и соматической патологии, повышают эффективность ЭКО и снижают уровень бесплодия. Разработанная анкета для населения с малодоступной медицинской помощью имеет не только практическое значение для улучшения репродуктивного потенциала, но и является элементом новизны, как и дифференцированный подход к исследованию индивидуального генома.

В тоже время научная обоснованность первичного скрининга у молодых беременных и медикаментозного аборта являются общеизвестными фактами практической значимости.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждена достаточным объемом проведенных исследований и результатами их статистической обработки.

Применяемая **методология и методы исследования** осуществлялись в соответствии с современными тенденциями и технологиями с отражением

этапности проводимого исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения в связи с использованием современных клинических, лабораторных и функционально-инструментальных методов исследования. Математическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась принятыми и обоснованными методами, принятыми в международной практике.

Положения выносимые на защиту

Первое положение носит констатирующий характер, не требует доказательности, но отражает особенности репродуктивного потенциала Забайкальского края, с высоким уровнем бесплодия, особенно вторичного и причинно-следственной связи хирургического аборта с трубно-перитонеальным фактором бесплодия у молодых женщин.

Второе и третье положение доказывают уникальность сделанных выводов по результатам проведенного исследования, указывающим на более высокий риск «near miss» в группе женщин до 35 лет по сравнению с женщинами после 35 лет, а так же фолатного дефицита в сочетании с неманифестируемой инфекцией гениталий и мутантного генотипа при привычном невынашивании у женщин без клинических манифестов заболевания.

Выявление генетической предрасположенности и ее реализации в условиях генитальной инфекции как провоцирующего фактора нарушенной репродукции имеет чрезвычайно важное значение для практического акушерства направленного на улучшение демографических показателей.

Математическая модель прогнозирования тяжелой акушерской патологии и разработка модифицированного алгоритма ведения женщин с бесплодием несомненно требовали объективной доказательности, так как определяли реальные пути по улучшению репродуктивного здоровья молодых женщин.

По результатам исследования и их обсуждению определено значение факторов риска акушерской, гинекологической патологии, особенностей социальной и психологической установки к репродуктивной функции молодых женщин и необходимостью междисциплинарного подхода к решению демографических проблем.

Так по результатам исследования такой фактор риска как хронический цервицит как причина бесплодия, невынашивания беременности, нарушения менструального цикла имеют причинно-следственную связь с ранним началом половой жизни, ее длительностью более 5 лет, числом половых партнеров, наличием половой инфекции и медицинских аборт в анамнезе, то есть управляемыми причинами.

Риск преждевременных родов связан с наличием ВПЧ, использованием КОК более 5 лет, частотой ОРВИ, хроническим тонзиллитом, курением и хроническим пиелонефритом, а так же возрастом 20-26 лет.

Воспаление органов малого таза чаще возникают при наличии в анамнезе аборта, ВМС, ранней половой жизни, более 2-х половых партнеров, а нарушение менструального цикла при наличии ожирения, заболеваний щитовидной железы, хронических заболеваний лор.органов и массы новорожденных более 4000 граммов.

Так гистерэктомия как фактор снижения репродуктивного потенциала в наибольшей степени имела место среди домохозяек не состоящих в официальном браке, с вредными привычками, с относительно высокой частотой социально-значимых инфекций .

Критические акушерские ситуации возникали чаще среди женщин с низкой степенью акушерского риска в возрасте до 35 лет, с сочетанием мутаций генов ответственных за гемофилию, АГ и нарушение фолатного обмена, а неблагоприятное сочетание дефицита фоллатов и бессимптомной генитальной инфекции требует производства скрининга на ИППП у молодых беременных женщин и при необходимости медикаментозного лечения.

При отсутствии специфических генетических маркеров ПЭ и Э выявленная мутация и сочетание двух гомозиготных генов гена и носительство гена тромбофилии или протромбина по закону Харди-Вайнберга указывали на их причастность к развитию ПЭ риск которой повышался при наличии системного инфекционного процесса, такого как бессимптомная бактериурия, повышение в 5 раз, гестационный пиелонефрит в 17 раз.. В тоже время определение генов ответственных за АГ, ПЭ и ВТЭО должно производится избирательно и только при наличии специфического ОАА и тромбоза в анамнезе. Тромбоэмболии как причина КАС отмечены в

8,3% у женщин в 18-35 лет и были связаны с малоподвижным образом жизни, курением, ожирением, дисфункцией щитовидной железы.

При этом низкое качество воспроизводственных ресурсов имеет долговременно- неблагоприятную медико-демографическую ситуацию.

С помощью бинарного логистического регрессионного анализа были построены модели прогнозирования, с высокой степенью специфичности для ТПЭ в 89,6% и ПОНРП - 82,6%.

Усовершенствованная система мониторинга бесплодных пар через электронное анкетирование и совершенствования лечения природными факторами повысило эффективность лечения этого контингента в 1,4 раза, а результативность ЭКО довести до 38,4% с 22,4% в 2016 г.

Усовершенствование методов выявления ВПЧ через реализацию метода самозабора материала и более широкого применения специфической терапии гинекологической патологии, основанной на природных факторах, оказались наиболее эффективны в отношении снижения риска внематочной беременности, восстановления овуляции и гормонального гомеостаза с нормализацией менструального цикла.

Сделанные **выводы** соответствуют поставленным задачам.

Диссертация представлена рукописью с соблюдением всех требований ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации изложена на 288 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 59 таблицами. Библиографический указатель включает 513 источников, из них 215 отечественных и 298 зарубежных авторов.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 70 работ, из них 41 – в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации; 7 – в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science; 3 монографии; 10 статей и тезисов на иностранном языке за рубежом. Индекс Хирша автора в РИНЦ равен 8.

В тоже время в процессе анализа диссертации возникли следующие вопросы:

1. Отражает ли демографическая тенденция Забайкальского края аналогичную тенденцию в Российской Федерации?
2. Можно ли считать наличие инфекции без клинических проявлений оценочным критерием нарушения здоровья и репродуктивной функции, а не персонализированным проявлением физиологического биоценоза?
3. Чем объясняется целесообразность лечения бессимптомной инфекции беременной женщины?
4. Определенное сочетание генов (FVL, FII, VTHFR, PAI) без полиморфизма, как фактор риска привычного невынашивания, это научная находка , или констатация результатов исследований других авторов?
5. Каким образом тромбоэмболии, учитывая невысокую материнскую летальность, влияют на репродуктивную функцию женщины?
6. Что является главным в сохранении репродуктивного здоровья социальные факторы или медицинские?
7. Как можно ликвидировать диссонанс между генетически сформированной прогрессией репродукции и образом жизни современной женщины?
8. Чем объясняется негативная демографическая тенденция в Забайкальском крае на фоне стабилизации возраста сексуального дебюта, повышения роли медиков в образовательном процессе молодежи и ориентира на многодетность?
9. Чем отличаются резервы сохранения репродуктивного потенциала от путей его увеличения?

Заключение

Диссертационная работа Фроловой Наталии Ивановны «Основные предикторы и кофакторы репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой , в которой на основании выполненных автором исследований выявлены основные предикторы и кофакторы репродуктивных нарушений, разработаны математические модели их прогнозирования и профилактики с методами лечения причин бесплодия, что является одним из путей оптимизирования демографической обстановки в

стране. По своей актуальности и научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. С изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

д.м.н.

Крамарский В.А.

30.04.20.

Данные об авторе отзыва:

Крамарский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – Филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования», 664079, Иркутск, м-он «Юбилейный» 100,
сайт: irkmapo.ru
e-mail irkmapo@irk.ru

