

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Новиковой Владиславы Александровны о диссертационной работе Щеклеиной Ксении Владимировны на тему: «Прогнозирование ранней преэклампсии у беременной группы низкого риска», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Преэклампсия (ПЭ) - гипертензивное расстройство гестации, возникающее в 2–8% всех беременностей, и не имея тенденции к снижению, является определяющей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Гипертензия определяется как краеугольный камень данного синдрома и часто, но не всегда, сопровождается протеинурией. Тяжелые формы ПЭ могут осложниться полиорганной дисфункцией; гематологическими нарушениями; задержкой роста или антенатальной гибелью плода; и смертью матери. Основные патофизиологические механизмы изучены недостаточно, несмотря на обширные фундаментальные международные исследования данного вопроса. Клинический синдром начинается с аномальной инвазии трофобласта, задолго до начала клинических проявлений. Трофобласт при ПЭ не адаптируется к секреторному эндометрию, приводя к недостаточному ремоделированию спиральных артерий миометрия. Гипоперфузия маточно-плацентарной области и дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных маркеров, реализуется дисфункцией эндотелия, вазоконстрикцией и образованием микроэмболов, первично на локальном (плацентарном) уровне, а при прогрессировании разворачиваясь в клинические проявления тяжелой ПЭ. В свою очередь, иммунная система и система гемостаза (с прокоагулянтным сдвигом), усиливая воспаление и тромбообразование, поддерживают порочный круг развития патогенетических механизмов ПЭ.

ПЭ влечет за собой неблагоприятные долгосрочные последствия для здоровья и качества жизни матери и новорожденного после родоразрешения. Среди данных пациентов повышена заболеваемость гипертонией и ишемической

болезнью сердца, инфарктами, возникновением сердечной недостаточности, инсульта и преждевременной смерти. Учитывая вышеизложенные факты, женщины с риском развития ПЭ нуждаются в своевременной стратификации в группу для проведения персонифицированной профилактики ее развития. На сегодняшний день не существует ни одного теста, с достаточными чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннюю диагностику и выявление риска развития ПЭ, тем более с учетом клинических фенотипов заболевания, кардинально различающиеся по патогенезу, течению и процентам неблагоприятных исходов.

Таким образом диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны, нацеленная на разработку алгоритма прогнозирования риска развития ранней ПЭ у беременных группы низкого риска, является несомненно актуальной.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Щеклеиной Ксении Владимировны, определяется логичным дизайном исследования, современными методами обследования пациенток, достаточным объемом выборки (всего 463 беременных женщины и их новорожденных), обеспечивающим получение статистически значимых результатов, и основанных на них заключение, выводах и практических рекомендациях.

Степень статистической значимости полученных результатов достигнута за счет рационального подхода к выбору методов статистической обработки данных, использованием одномерного, многофакторного анализа и методов логистической регрессии. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием лицензионного пакета программы MedCalc Version 17.9.7.

Результаты исследования доложены лично автором, и в соавторстве, на региональном и российском уровнях, а также на конференциях с международным участием. Обращает на себя внимание количество публикаций по теме исследования, их 16. При этом 4 опубликованы в высокоимпактных журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией для публикации работ по представлению результатов научных исследований.

Научная новизна

Научная новизна данной работы заключается в том, что проведена сравнительная оценка двух фенотипов ПЭ по предшествующим и гестационным факторам риска. Осуществлена валидация существующих моделей прогнозирования ПЭ и проведена оценка их предсказательной эффективности. Автором определены ультразвуковые маркеры развития ранней ПЭ у пациенток группы низкого риска (получен патент на изобретение). Исследование показателей системы коагуляционного гемостаза в сопоставлении с гистологическими характеристиками плаценты позволило установить взаимосвязь между системной гиперкоагуляцией и патологическим отложением перивиллезного фибрина в тканях плаценты у пациенток с реализованной ранней ПЭ.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Щеклеиной Ксении Владимировны, следует оценить, как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и не только расширяет представления о роли коагуляционного гемостаза в патогенезе ранней ПЭ, но и имеет существенное значение для практического акушерства. В результате проведенного диссертационного исследования разработаны новые ультразвуковые критерии для прогнозирования ранней ПЭ во втором триместре беременности. Предложенный автором алгоритм позволяет осуществлять персонифицированное ведение пациенток, с пересмотром риска развития ранней

ПЭ в сроки гестации 19–21 неделя для изменения тактики наблюдения и назначения дополнительных методов обследования, консультации узких специалистов, в том числе гематолога, и для решения вопроса о проведении профилактики.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя сокращений и списка литературы.

Критический анализ 202 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цель – разработать модель определения вероятности развития ранней ПЭ у беременных группы низкого риска. Поставленные диссертантом четыре задачи логичны, последовательны и соответствуют цели исследования.

Обзор литературы написан подробно, четко и ясно. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо разбирается в изучаемой проблеме и умеет анализировать данные научных исследований. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором перечислены нераскрытые стороны изучаемой темы.

Во второй главе описаны материалы и методы, использованные в работе. Автором проанализировано 214 историй болезни пациенток с реализованной ПЭ, в том числе ранней – 85, из них в проспективное исследование была включена 41 женщина, родоразрешенная досрочно с целью лечения ранней ПЭ. Для анализа нарушений коагуляционного звена гемостаза, как одного из патогенетических звеньев развития ранней ПЭ, было выполнено динамическое исследование основных показателей коагуляционного звена, а именно тканевого фактора и его ингибитора. Украшением работы является выполнение интегральной оценки коагуляции посредством постановки теста калиброванной тромбографии.

На ретроспективном этапе, описанном в главе 3 – «Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с различными фенотипами преэклампсии» подробно освещены особенности анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с реализованными различными фенотипами ПЭ. Подтверждено отсутствие высоко информативных алгоритмов прогнозирования ПЭ на доклиническом этапе в современных условиях. Интересен, ранее недооцененный факт указания наотягощенный семейный тромботический анамнез у пациенток группы ранней ПЭ. Также по результатам данного этапа автору удалось выявить специфические ультразвуковые маркеры для стратификации пациенток в группу высоко риска развития ранней ПЭ в сроки гестации 19–21 неделя.

В 4 главе диссертации «Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии» автором определен объективный биологический маркер заболевания – избыточная генерация тромбина, инициируемая повышением коагуляционной активности тканевого фактора. Определена ассоциативная связь системной активации коагуляционного гемостаза с нарушением гемостатического баланса на локальном (плацентарном) уровне, морфологически реализующимся специфическими изменениями в плаценте, в том числе и изменении ее размеров. Показано, что изменения в системе гемостаза предшествуют манифестации ранней ПЭ за 9–12 недель, что дает предпосылки для возможности осуществить коррекцию гемостатического сдвига, тем самым улучшив исход беременности.

В разделе «Обсуждение» приведено детальное сопоставление полученных автором результатов с публикациями российских и зарубежных специалистов, проводивших исследования по изучению и предикции преэклампсии. Представленный в главе материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как самостоятельное и завершённое исследование.

Диссертация содержит 5 выводов, которые логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам.

Практические рекомендации хорошо обоснованы, сформулированы конкретно и будут полезны для применения в клинической практике акушер-гинекологов и врачей ультразвуковой диагностики.

Указатель литературы включает 202 источника, где 32 представлены на русском и 170 – на иностранных языках.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и содержит основные положения и выводы.

При анализе диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло. Однако соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Почему в качестве ультразвукового прогностического предиктора Вами выбран показатель «индекс плацентарного отношения»? Существуют и другие интегральные методы измерения плаценты, такие как площадь и объем.
2. Согласно Вашей гипотезе у пациенток, с реализованной ранней преэклампсией плацента является не только основной мишенью системной гиперкоагуляции, но и сама экспрессирует избыточное количество прокоагулянтного тканевого фактора. Как Вы считаете, что первично: гиперкоагуляционный сдвиг в системном кровотоке или все же причина в плаценте?

Предложенные вопросы, возникшие в ходе рецензирования работы, не умаляют научной и практической значимости проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны на тему: «Прогнозирование ранней преэклампсии у беременных группы низкого риска» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи в акушерстве – совершенствование алгоритмов

прогнозирования развития ранней преэклампсии у пациенток группы низкого риска, что имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Щеклеиной К.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом
перинатологии Медицинского института

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

доктор медицинских наук (3.1.4 – акушерство и
гинекология), доцент

В.А. Новикова

17.10.2022 В. Новикова

Подпись профессора Новиковой Владиславы Александровны удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета МИ РУДН

канд. фарм. наук, доцент



Т.В. Максимова

Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Адрес организации: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: +7 (495) 787-38-03, +7 (495) 954-12-71

Адрес электронной почты: science@rudn.ru