

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-
исследовательский институт
акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»

член-корреспондент РАН,

д.м.н., профессор



И.Ю. Коган

«20» сентября 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» о научно-практической ценности диссертации Щеклеиной Ксении Владимировны «Прогнозирование ранней преэклампсии у беременных 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) –осложнение беременности, манифестирующее после двадцатой недели гестации и характеризующееся артериальной гипертензией, почечной дисфункцией и гетерогенными расстройствами, оказывающими неблагоприятное влияние на состояние как матери, так и плода. ПЭ возникает в 2–8% беременностей, остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Патогенез ПЭ до настоящего времени не вполне ясен, несмотря на всестороннее изучение различных

аспектов. Фундаментальные научные труды указывают на связь ПЭ с системным воспалительным ответом, эндотелиальной дисфункцией, метаболическими нарушениями, дисбалансом проангиогенных/антиангиогенных факторов, а также про- и антикоагулянтных систем гемостаза, выходящими за пределы физиологической гиперкоагуляции. В основе этих патологических процессов лежит неполноценная инвазия трофобласта.

За последние десятилетия расширились представления о разнородной природе ПЭ – с манифестацией до 34 недель (раннее начало) и после 34 недель (позднее начало), во время родов или в послеродовом периоде. Поздний фенотип ПЭ распространен значительно чаще (более 80% всех случаев ПЭ) и, как правило, связан с соматической патологией матери. Ранний фенотип ПЭ - наиболее тяжелый клинический вариант течения заболевания, реализуется в 5 - 20% всех случаев ПЭ и ассоциируется с более высокой частотой неонатальной заболеваемости и смертности, при этом в случае развития ПЭ до 28 недель беременности материнская смертность увеличивается в 12 раз. Ранняя ПЭ в половине случаев реализуется у соматически здоровых, первобеременных пациенток и завершается индуцированными преждевременными родами, как единственно доступным методом лечения данного состояния.

Несмотря на внедренные, всемирно признанные алгоритмы прогнозирования ПЭ, ожидаемых успехов в профилактике этого грозного осложнения беременности не достигнуто. Поиску дополнительных предикторов ПЭ, особенно у первобеременных женщин без анамнестических факторов риска, и посвящена диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны, что, безусловно, определяет актуальность исследования, цель которого - разработать модель определения вероятности развития ранней ПЭ у беременных группы низкого риска.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. Приоритетными являются сведения о связи гиперкоагуляционного сдвига в системном кровотоке с нарушением гемостатического баланса на локальном (плацентарном) уровне на доклиническом этапе развития ранней ПЭ.

Установлено, что ультразвуковая плацентометрия в сроки 19–21 неделя гестации с расчетом индекса плацентарного отношения (PRi) может быть полезна для прогнозирования развития ранней ПЭ у пациенток группы низкого риска.

Автором определено, что дисбаланс коагуляционного звена гемостаза у пациенток низкого риска развития ПЭ сопряжен с нарушением линейных размеров плаценты, определяемых при ультразвуковом исследовании на этапе антенатального наблюдения и явлениями мальперфузии плаценты, определяемой при гистологическом исследовании после родоразрешения.

При проведении статистического анализа установлена прямая достоверная корреляционная связь между показателями, характеризующими коагуляционное звено гемостаза (тканевой фактор, повышенные показатели тромбообразования при калиброванной тромбографии) и данными плацентометрии, проведенной в сроки гестации 19–21 неделя.

Результаты, полученные автором при морфологическом исследовании плаценты, показали наличие гемостатического дисбаланса в сторону гиперкоагуляции на локальном уровне. На основе полученных результатов иммуногистохимического исследования, путем определения экспрессии тканевого фактора и его ингибитора различными структурами плаценты автором доказано, что повышение прокоагулянтной активности тканевого фактора в плазме периферической крови у беременных обусловлено, в том числе, избыточной его экспрессией тканями плаценты.

Представленные в работе результаты клинико-лабораторного обследования свидетельствуют о целесообразности коррекции гемостатического сдвига у выделенной группы пациенток применением

низкомолекулярного гепарина, как патогенетически обоснованного терапевтического метода воздействия.

Практическое значение диссертационного исследования

Практическую значимость имеет предложенный автором дифференцированный многоступенчатый подход к прогнозированию ранней ПЭ.

Практический интерес для врачей акушеров-гинекологов амбулаторного звена представляет разработанный автором алгоритм, включающий:

1. вычисление индекса плацентарного отношения (PRi) при проведении второго ультразвукового скрининга в сроки гестации 19–21 неделя у пациенток низкого риска развития ПЭ по результатам FMF скрининга, проведенного в 11–13 недель;
2. при определении показателя $PRi \geq 7$ стратифицировать беременных в группу высокого риска развития ранней ПЭ и провести исследование показателей коагуляционного звена гемостаза: активность TF, его ингибитора TFPI и способность к генерации тромбина в тесте калиброванной тромбографии;
3. в случае сочетания неудовлетворительных данных плацентометрии и гиперкоагуляции рекомендовать консультацию гематолога для решения вопроса о возможной коррекции, нарушений.

Обоснованность и достоверность результатов исследований

Автором изучено современное состояние проблемы на основе тщательного анализа 202 источников научной литературы (32 отечественных и 170 зарубежных авторов).

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов исследований и рекомендаций, не вызывает сомнений и обусловлено:

Во-первых, дизайном исследования - двуцентровое ретроспективное, включающее 2 этапа и позволяющее реализовать 2 последовательные задачи,

поставленные соискателем, а также проспективное наблюдательное исследование для решения еще двух задач с возможностью подтверждения данных, полученных в ходе ретроспективного этапа.

Во-вторых, достаточным количеством объектов исследования, включенных на каждом из этапов:

1 этап – 373 пациентки для определения возможности прогнозирования различных фенотипов ПЭ на доклинической стадии и выделение особенностей течения беременностей, родов и послеродового периода в случае реализации ранней и поздней тяжелой ПЭ;

2 этап – проспективное наблюдательное исследование с включением 90 пациенток, направленное на динамическое изучение параметров коагуляционного звена гемостаза в случае реализации ранней ПЭ, а также оценку гистологического строения плацент с определением экспрессии тканевого фактора и его ингибитора для поиска корреляционных связей между изменениями системы гемостаза на локальном и системном уровнях;

В-третьих - избранные соискателем методы клинического и лабораторного обследования современны, выполнены в специализированных учреждениях на сертифицированном оборудовании. Патологоанатомическое исследование плаценты пациенток групп сравнения и полученные корреляции с показателями лабораторных тестов свидетельствует о корректности сформированных выводов относительно антенатального периода наблюдения;

В-четвертых - автором использованы соответствующие характеру распределения изучаемых признаков и величин методы статистического анализа, выполненные с помощью лицензионного статистического пакета программы обработки и графического представления данных MedCalc Version 17.9.7

Апробация и внедрение результатов в практику

Материалы диссертационной работы представлены на российских научно-практических конференциях с международным участием.

Всего по теме исследования опубликовано 16 работ, из 4 в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией для публикации работ по представлению результатов научных исследований, получен патент РФ на изобретение и зарегистрированы 2 базы данных. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны изложена на 142 страницах машинописного текста по общепринятому плану, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 28 рисунками.

В разделе «*Введение*» диссертант обосновывает актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы, четко формулирует цель и задачи, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (литературный обзор) представляет собой анализ 202 источников научной литературы (32 отечественных и 170 зарубежных авторов). Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций, включая систематические обзоры, рандомизированные клинические исследования и статьи посвященные вопросам эпидемиологии, этиологии и патогенеза различных фенотипов ПЭ с акцентом на ранний, а также контраверсионные вопросы ультразвуковых и гематологических предикторов ПЭ. Кроме того, произведен анализ литературы, описывающей традиционные и инновационные прогностические модели развития ПЭ.

Глава 2 представляет материалы и методы исследования. В ходе выполнения диссертационной работы проводилось ретро- и проспективное исследование 214 – историй болезни с реализованной ПЭ, в том числе 85 – раннего фенотипа. В первом этапе участвовало 173 пациентки с впервые диагностированной ПЭ. В зависимости от фенотипа заболевания женщины

были разделены на 2 подгруппы, контрольную группу составили 200 пациенток с физиологической беременностью и срочными родами. На втором этапе у 41 пациентки с реализованной ранней ПЭ при данной беременности дополнительно проведено динамическое исследование параметров коагуляционного звена системы гемостаза, и выполнено патологоанатомическое и иммуногистохимическое исследование плаценты с оценкой экспрессии тканевого фактора и его ингибитора. Автором проанализированы не только традиционные факторы риска развития ПЭ, но и эффективность прогнозирования различных фенотипов ПЭ по калькулятору FMF.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик биомедицинской статистики. Обработка материала выполнена на персональном компьютере с использованием программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7.

Глава 3— «Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с различными фенотипами преэклампсии» изложена на 24 страницах. Автором проведен детальный анализ анамнестических и клинических факторов риска развития различных фенотипов преэклампсии, который показал, что хроническая артериальная гипертензия, возраст матери больше 35 лет, индекс массы тела >25 , два и более аборта, а также тяжелая ПЭ в анамнезе являются общими факторами риска для обоих генотипов. Тем не менее, хронический пиелонефрит значимо ассоциировался только с поздней ПЭ, а семейный отягощенный анамнез артериальными тромботическими событиями достоверно был сопряжен с реализацией ранней ПЭ. Данные, полученные исследователем, по предсказательной способности расчёта риска развития преэклампсии по калькулятору FMF в первом триместре имеют практическую значимость. Согласно заключению автора, использование комбинации материнских клинико-анамнестических характеристик с биофизическими маркерами (артериальное давление и ПИ маточных артерий) определяет чувствительность теста как 46,7%. Добавление в прогностическую модель показателей

биологического маркера PAPP-A увеличивает предсказательную ценность теста до 53,9%, при достаточно высоких уровнях ложноотрицательных результатов в 25% и 34,7% наблюдений соответственно.

Одним из ключевых моментов работы является предложенная автором методика определения ультразвукового предиктора ранней преэклампсии – индекса плацентарного отношения ($PRi = Lp / Thp$), и рассчитано его пороговое значение (≥ 7), позволяющее прогнозировать развитие ранней преэклампсии у беременных низкого риска в сроки гестации 19–21 неделя в 91% случаев ($p < 0,0001$).

В 4 главе диссертации «Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии», изложенной на 26 страницах, представлены результаты динамического исследования параметров коагуляционного звена гемостаза у пациенток с реализованной ранней ПЭ, что является вторым ключевым моментом исследования. Автором установлено, что для ранней ПЭ характерно достоверное повышение активности тканевого фактора (TF) в 19–21 (48,8 пмоль/л) и в 27–28 недель гестации (56,7 пмоль/л) относительно физиологически протекающей беременности (5,33 и 5,33 пмоль/л, соответственно). Также показано, что развитие ранней ПЭ сопряжено со статистически значимым повышением способности к тромбинообразованию по результатам теста калиброванной тромбографии.

Не менее значимыми являются результаты интегральной оценки способности к генерации тромбина и ультразвуковых характеристик плаценты. Показана достоверная корреляционная связь между гиперкоагуляционными сдвигами в системном кровотоке и неудовлетворительными показателями плацентометрии в сроки 19–21 неделя гестации: для коэффициента TF/TFPI – r-Спирмана 0,631 ($p = 0,0001$), для TF- 0,511 ($p = 0,0001$), пик тромбина – 0,499 ($p = 0,0001$).

Аntenатальное плацентарное неблагополучие подтверждено в работе результатами гистологического исследования плаценты: массивные отложения фибриноида ($p = 0,0367$) и фибрина ($p = 0,0014$) в маточно-плацентарной области,

тромбоз межворсинчатого пространства ($p=0,0027$), псевдоинфаркты плаценты ($p=0,0007$). При этом показано, что в случае реализации ранней преэклампсии ткани плаценты экспрессируют повышенное количество тканевого фактора - 200 против 138 баллов ($p=0,028$) по сравнению с аналогичными показателями при исследовании плаценты при физиологическом течении беременности.

Необходимо отметить, что корреляционная связь между гиперкоагуляционными сдвигами в системном кровотоке и неудовлетворительными показателями плацентометрии в сроки 19–21 неделя гестации однонаправленна с аналогичным показателем корреляционной связи между активностью TF в плазме периферической крови с интенсивностью его экспрессии тканями плаценты ($p=0,0009$). Представленная закономерность подтверждает гипотезу автора о том, что гиперкоагуляционные сдвиги в системном кровотоке при реализации ранней преэклампсии, обусловлены, в том числе, и избыточной экспрессией тканевого фактора тканями плаценты

Обсуждение полученных результатов проведено детально и обстоятельно, что позволяет связать воедино полученные результаты и логически завершить диссертационное исследование.

Заключают анализ диссертационного исследования 5 *выводов*, которые полностью соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации закономерно следуют из полученных результатов, хорошо обоснованы и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике акушер-гинекологов и врачей ультразвуковой диагностики при осуществлении алгоритма прогнозирования развития ранней ПЭ.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. В тексте встречаются редкие грамматические ошибки, которые не умаляют значимость и достоинства работы.

В ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор параметров системы гемостаза, использованных в Вашем исследовании?
2. О каких еще потенциальных осложнениях, кроме ранней преэклампсии, можно предполагать, получив отклонения от нормы при ультразвуковых измерениях плаценты и в какие сроки беременности?

Заключение

Диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны на тему «Прогнозирование ранней преэклампсии у беременных группы низкого риска», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной задачи для современного акушерства и гинекологии – разработка научно-обоснованной модели определения вероятности развития ранней ПЭ у беременных группы низкого риска.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Щеклеина Ксения Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Щеклеиной Ксении Владимировны «Прогнозирование ранней преэклампсии у беременных группы низкого риска» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальности 3.1.4 акушерство и гинекология (медицинские науки) заслушан, обсужден и одобрен на заседании Учёного совета ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта» (протокол № 7 от 20 сентября 2022 г.).

Рецензент

Заведующий отделом акушерства и перинатологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»

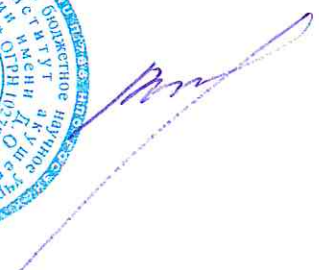
д.м.н., доцент

Мозговая Елена Витальевна

Подпись руки д.м.н., доцента заведующего отделом акушерства и перинатологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта» Мозговой Е.В. заверяю:

Учёный секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»

д.м.н.



Капустин Роман Викторович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

Телефон – +7 (812) 679-55-51

e-mail – iagmail@ott.ru