

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Сюндюковой Елены Геннадьевны
о диссертационной работе 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

Гипертензивные расстройства во время беременности, включающие хроническую артериальную гипертензию, гестационную артериальную гипертензию, преэклампсию и эклампсию, продолжают оставаться значимой медико-социальной проблемой во всем мире, что обусловлено высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным Минздрава России гипертензивные осложнения занимают 3-4-е место в списке причин материнской летальности в течение последнего десятилетия. По данным Международного Общества по Изучению Гипертонии во время Беременности (the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)) в настоящее время наблюдается кратное увеличение количества тяжелых форм данного осложнения. Кроме того Американская Коллегия Акушеров и Гинекологов (ACOG) и Национальный Институт Здравоохранения и передового опыта (NICE) в своих бюллетенях, посвященных прогнозированию, диагностике и лечению ПЭ указывают на значительные материальные затраты, направленные на лечение и длительную реабилитацию как матери, так и новорожденного после перенесенного осложнения беременности в виде тяжелой ПЭ. В последние годы получены убедительные данные о том, что гипертензивные расстройства во время беременности в последующем ассоциируются с повышенным риском хронических неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, метаболические нарушения, хроническая болезнь почек. Отдаленные последствия для новорожденного чаще обусловлены неврологическими и ментальными дефицитами, артериальной гипертензией и

эндокринными расстройствами. В зависимости от времени манифестации выделяют раннюю (до 34 недель) и позднюю преэклампсию, что обосновывается разными патогенетическими предпосылками патологии. Ранняя, чаще тяжелая, преэклампсия связана с аномальной плацентацией, дисбалансом про- и антиангиогенных маркеров и недостаточной перфузией плаценты, ассоциирована с высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. Поздняя преэклампсия, чаще умеренная, как правило, сопряжена с метаболическим синдромом матери и не сопровождается плацентарными нарушениями. В современных реалиях привлекательным выглядит возможность раннего прогнозирования и, соответственно, раннее начало профилактических мероприятий по предотвращению преэклампсии. Общепризнанным методом прогнозирования, внедренным в отечественные клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021г), считается тройной комбинированный скрининг, в сроки 11–13,6 недель гестации, включающий в себя интегральную оценку материнских анамнестических данных, данных об уровне пульсационного индекса в маточных артериях и уровне ассоциированного с беременностью протеина А (PAPP-A). Логично предположить, что два гетерогенных фенотипа одного заболевания, должны иметь свои специфические особенности алгоритмов прогнозирования, профилактики и лечения. Но большинство мировых ассоциаций по изучению гипертензивных расстройств во время беременности не учитывают патогенетические особенности подтипов заболевания, а представляют единые факторы риска, схемы прогнозирования и лечения для преэклампсии в целом. Учитывая современную тенденцию акцентуации на гетерогенной природе преэклампсии, необходимо корректировать набор значимых факторов риска и алгоритмов прогнозирования, диагностики и лечения применительно для каждого фенотипа ПЭ в отдельности.

Таким образом, диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны, направленная на совершенствование прогнозирования наиболее

тяжелого фенотипа ПЭ у наиболее уязвимого контингента пациентов, путем внедрения нового расширенного алгоритма, является актуальной и значимой для системы здравоохранения.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Впервые в отечественной практике произведена расширенная ультразвуковая плацентометрия с вычислением индекса плацентарного отношения (PRi) в декретируемые сроки второго ультразвукового скрининга у пациенток группы низкого риска развития акушерских осложнений по результатам тройного комбинированного теста в первом триместре беременности. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2771762 «Прогнозирование плацентарной преэклампсии по данным плацентометрии в сроки гестации 19–21 неделя у пациенток группы низкого риска».

При исследовании показателей коагуляционного гемостаза установлено, что инициатор каскада внутрисосудистой коагуляции – тканевой фактор может рассматриваться как высокоспецифичный и высокочувствительный биомаркер предикции ранней преэклампсии у беременных с неудовлетворительными показателями плацентометрии в 19–21 неделю гестации.

Интегральный анализ показателей коагуляционного гемостаза и результатов гистологического и иммуногистохимического исследования плаценты свидетельствует не только о повышении тромбинообразования на локальном (плацентарном) уровне, но и о корреляционной зависимости активации системного гемостаза с уровнем экспрессии тканевого фактора тканями плаценты при реализации ранней преэклампсии.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Щеклеиной Ксении Владимировны, обусловлена адекватно построенным дизайном научной работы. Достоверность результатов подтверждается современными методами исследования, а также объемом материала (всего 463 пациентки), обеспечивающими статистически достоверные результаты. На ретроспективном этапе (373 пациентки) автором подробно изучены данные соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, особенности прогнозирования и критерии диагностики, особенности течения беременностей по триместрам, а также сроки и способы родоразрешения, течение послеродового периода. На втором этапе проведен подробный анализ клинических наблюдений (90 случаев), результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также патологоанатомического и иммуногистохимического исследований плаценты после родов.

Статистический анализ данных выполнен с помощью современного лицензионного статистического пакета программы обработки и графического представления данных MedCalc Version 17.9.7.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на региональных, российских конференциях, а также конференциях с международным участием. Общее количество публикаций по теме исследования – 16, из них 4 - в журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией для публикации материалов диссертаций на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, из них 3 - цитируемых библиографической реферативной базы данных Scopus.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Щеклеиной К.В. составлена в соответствии со структурой, рекомендованной ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации». Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений, трех приложений. Объем диссертации – 142 страницы, содержит 16 таблиц и 28

рисунков. Библиографический указатель включает 32 отечественных и 170 зарубежных источников.

«Введение» диссертации полностью отражает современное состояние решаемой автором медицинской задачи, обосновывая цель исследования. Четко сформулированные задачи соответствуют цели исследования и согласуются с этапами проведения работы.

В главе «Обзор литературы» изложены современные представления о патогенезе и факторах риска преэклампсии, а также современных методах и способах прогнозирования данного осложнения беременности. Литературный обзор в полной мере объясняет необходимость выполнения настоящего исследования.

Глава «Материалы и методы» в достаточной степени отражает исследовательскую когорту (463 пациентки, из которых 214 с реализованной преэклампсией), принцип формирования клинических групп, интерпретации результатов, используемые методы. Достоверность результатов обеспечена современными методами статистической и графической обработки полученных результатов.

Результаты собственных исследования представлены в главе 3 и 4, каждая из которых соответствует решению сформулированных задач для достижения поставленной цели. В третьей главе изучены факторы риска для каждого рассматриваемого фенотипа преэклампсии и прогностическая способность доступных алгоритмов прогнозирования данного заболевания в двух регионах России (Алтайский край и г. Санкт-Петербург). Помимо общеизвестных факторов риска развития преэклампсии, представляет собой интерес выявленный автором факт связи отягощенного семейного тромботического анамнеза у пациенток с реализованной ранней преэклампсией. При анализе алгоритма фонда медицины плода в первом триместре выявлена его низкая прогностическая способность (использование комбинации материнских клинико-анамнестических характеристик с биофизическими маркерами позволяет прогнозировать преэклампсию только в 46,7% случаев, а с данными уровня PAPP-A - 53,9%,

уровне ложноотрицательных результатов 25% и 34,7% соответственно), что и определило дальнейший вектор исследования.

Автором определен новый высокоинформативный ультразвуковой предиктор развития раннего фенотипа преэклампсии во втором триместре беременности – индекс плацентарного отношения (PRi), рассчитанный по формуле: отношение длины (L_p) плаценты к ее толщине (Th_p), измеренных в миллиметрах: $PRi = L_p / Th_p$. Расчет порогового показателя PRi, показал, что при значении $PRi \geq 7$ прогностическая способность модели составляет 91,3%, при чувствительности теста 90% и специфичности – 87,5%.

В ходе проспективного этапа исследования подробно изучены лабораторные показатели крови, регламентированные к постановке клиническими рекомендациями и изменения коагуляционного гемостаза, как одного из патогенетических звеньев в патогенезе ранней преэклампсии. Установлено, что в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ к сроку гестации 28 недель отмечается статистически значимое снижение уровня гемоглобина, а за 3–5 суток до манифестации заболевания повышение активности печеночных трансаминаз и уровня D-димера в плазме крови, что в большей степени является диагностическими критериями, а не прогностическими.

По результатам динамического исследования показателей коагуляционного гемостаза, автором установлено, что максимальная активность тканевого фактора (TF) в системном кровотоке в группе пациенток с реализованной ранней ПЭ приходится на период пика 2 волны инвазии синтиотиотрофобласта (19-21 неделя гестации). Согласно проведенным расчетам, все использованные в работе тесты (TF, TFPI, показатели теста калиброванной тромбографии), имеют высокую значимость по способности прогнозировать развитие ранней ПЭ в выделенной когорте пациенток, однако площадь под кривой (AUC) для параметра TF – максимальна. При уровне коагуляционной активности TF, определяемой в плазме периферической крови $>14,74$ пмоль/л, риск развития ранней ПЭ прогнозируется в 100% случаев, что позволяет рассматривать TF как биомаркер предикции

ранней ПЭ у беременных с неудовлетворительной картиной плацентометрии ($PRi > 7$) в сроки гестации 19–21 недель.

На заключительном этапе исследования автор подтверждает правоту своей гипотезы о роли патологической активации коагуляционного гемостаза в развитии ранней преэклампсии результатами гистологического и иммуногистохимического исследования плаценты. Определена статистически значимая избыточная экспрессия тканевого фактора различными тканями плаценты при реализации ранней преэклампсии, превышающая таковую при физиологическом течении в 1,6 раза ($p = 0,0001$) и доказана прямая положительная корреляционная связь умеренной силы между прокоагулянтной активностью тканевого фактора (TF) в плазме периферической крови с интенсивностью его экспрессии тканями плаценты (коэффициент Спирмана – 0,710; $p = 0,0009$).

«*Заключение*» структурировано и логично вытекает из результатов, полученных в ходе исследования. Автор не останавливается в научном поиске на полученных результатах и определяет основные направления для последующей работы. «*Обсуждение*» написаны полно. Сопоставлены полученные результаты с данными отечественных и зарубежных исследователей. «*Выводы*» обоснованы, в полной мере демонстрируют решение поставленных задач, имеют весомое научно-практическое значение. «*Практические рекомендации*» соответствуют клинической направленности диссертационного исследования.

Содержание автореферата диссертации и печатных работ в полной мере соответствуют материалам диссертационного исследования.

Значимость для науки и практики, полученных соискателем результатов

Результаты диссертационного исследования Щеклеиной Ксении Владимировны вносят весомый вклад, как в клиническую практику, так и в научно-прикладные исследования. Работа выполнена на современном научно-

методическом уровне и имеет существенное значение для решения актуальной задачи акушерства.

В итоге проведенного диссертационного исследования разработаны новые ультразвуковые критерии для стратификации пациенток в группу высокого риска по развитию ранней ПЭ, являющимися показаниями для исследования параметров коагуляционного звена гемостаза (тканевого фактора) и способности генерации тромбина (по показателям пик тромбина и эндогенный тромбиновый потенциал). Данный алгоритм позволяет осуществлять персонифицированное ведение пациенток с подозрением на возможную реализацию ранней ПЭ и направления пациентки на консультацию гематолога для решения вопроса о применении низкомолекулярного гепарина в качестве таргетного метода воздействия, что в свою очередь, возможно, поможет улучшить перинатальные исходы, а также снизить риски отдаленных последствий как для матери, так и для новорожденного.

Результаты исследования внедрены в практику КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул).

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Диссертационная работа в полной мере отражает личный вклад автора, завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют цели и задачам исследования, и содержанию работы в целом.

Диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны в полной мере соблюдает требования отбора пациентов, строго отвечающих заранее заданным критериям включения и исключения, выполнена с применением современных методов обследования, адекватно отвечающим поставленным задачам. Представленный фактический материал является новым и не вызывает сомнений в своей достоверности.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология (медицинские науки). Существенных замечаний по оформлению и содержанию выполненной диссертационной работы нет. В ходе обсуждения работы соискателю предлагается ответить на следующие вопросы:

1. С чем именно на ваш взгляд связано нарушение размеров плаценты при реализации ранней преэклампсии?
2. Почему TFRPI на сроке 19–21 неделя при ранней тяжелой преэклампсии ниже аналогичного показателя в группе женщин с нормальной беременностью? Чем объяснить его положительную динамику к 27-28 неделям гестации?
3. Перечислите диагностические мероприятия в группе высокого риска реализации ранней тяжелой преэклампсии, выявленной на сроке 19-21 неделя.

Предложенные вопросы, возникший в ходе рецензирования работы, не умаляет научной и практической значимости проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Щеклеиной Ксении Владимировны на тему: «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), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная задача в акушерстве – совершенствование алгоритма прогнозирования риска развития ранней преэклампсии у пациенток группы низкого риска, путем внедрения расширенного алгоритма, что имеет существенное значение для практического здравоохранения. 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).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск (научная специальность – 14.01.01 – акушерство и гинекология)

Е.Г. Сюдюкова

Е.Г. Сюдюкова

Подпись д.м.н. Сюдюковой Е.Г. заверяю:



ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
 Адрес организации: 454092, Российская Федерация, Челябинская область,
 г. Челябинск, ул. Воровского, 64
 +7 (351) 232-73-71, www.chelsma.ru, kanc@chelsma.ru
 Телефон: +7(982)-320-44-69, e-mail: seg269@mail.ru