

Заключение

диссертационного совета 21.1.022.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Шелехина Артемия Павловича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение молекул клеточной адгезии при беременности, осложненной преэклампсией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция, позволяющая оптимизировать тактику ведения беременности при преэклампсии на основании определения содержания в периферической крови матери молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sE-кадгерин);

предложена оригинальная научная гипотеза о роли молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии, что позволило сформировать представление о механизмах развития и патогенеза преэклампсии;

доказана перспективность использования новых идей в науке и практике, в частности, в определении уровня молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sE-кадгерин) у пациенток с преэклампсией с целью её диагностики и оценке степени тяжести, выборе тактики ведения беременности, а также прогнозировании неонатальных осложнений;

введены новые понятия, связанные с факторами риска развития преэклампсии, методами диагностики заболевания, выбором тактики ведения беременности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

доказано положение, что при преэклампсии в плазме крови повышается уровень молекул клеточной адгезии sVCAM-1 и sE-кадгерина,

который зависит от степени тяжести, коррелирует с ее фенотипом и позволяет прогнозировать риск неблагоприятного неонатального исхода;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов (клинических, клинико-лабораторных и инструментальных), а также специальные методы – определение молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектина, sP-селектина) в плазме крови беременных при помощи мультиплексного анализа с использованием набора Luminex Performance Assay Human Adhesion Molecule Multiplex Kit (США); определение sE-кадгерина в плазме крови беременных с помощью иммуноферментного анализа ELISA с использованием набора Human E-Cadherin ELISA Kit, «Cusabio» (США) и в такни плацент аналитическим методом – вестерн-блоттингом.

изложены аргументы, свидетельствующие о целесообразности определения молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sE-кадгерин) в плазме крови беременной в качестве диагностических и прогностических маркеров при преэклампсии;

раскрыты новые существенные проявления теории патогенеза преэклампсии, которые могут помочь в диагностике преэклампсии и прогнозировании степени тяжести и неонатальных исходов, а также выборе тактики ведения пациенток данной категории;

изучены корреляционные связи молекул клеточной адгезии с анти- и проангиогенными факторами при преэклампсии;

проведена модернизация алгоритмов диагностики у беременных с подозрением на преэклампсию, позволяющих своевременно решить вопрос о тактике ведения беременности с целью улучшения прогноза для матери и новорожденного.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены в практическую деятельность акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

технология и алгоритм обследования и ведения беременных с подозрением на преэклампсию;

определены пределы и перспективы практического использования теории на практике, а также пороговые значения практического использования молекул клеточной адгезии (sVCAM-1 и sE-кадгерин) в отношении диагностики преэклампсии и прогнозирования неблагоприятных неонатальных осложнений у новорожденных;

созданы прогностические модели преэклампсии в I и II триместрах беременности, а также модели, дополненные определением молекул клеточной адгезии (sVCAM-1 и sE-кадгерин) для прогнозирования степени тяжести и неонатальных осложнений у беременных с преэклампсией;

представлены рекомендации для использования методов диагностики преэклампсии и выбора тактики ведения беременности.

Оценка достоверности результатов выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных методик (УЗ-исследование, мультиплексный анализ, вестерн-блоттинг). Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач;

теория построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными ранее данными о патогенезе преэклампсии (Correa P. et al. 2016, Rana S. 2019) значимых маркерах ее диагностики и прогнозирования (Zhang W. et al. 2022; Asiltas B. et al. 2018, MacDonald T. et al. 2021, Зазерская И.Е. и др. 2023, Цахилова С.Г. и др. 2021, Красный А.М. и др. 2023), о роли молекул клеточной адгезии в патогенезе заболевания и диагностике (Liu B. et al. 2021, Сидорова И.С. и др. 2016, Зиганшина М.М. и др. 2016);

идея базируется на анализе практики, обобщении накопленного опыта по диагностике заболевания, поиске наиболее значимых маркеров в диагностике преэклампсии и прогнозировании степени тяжести и неонатальных осложнений, а также алгоритме ведения и тактики родоразрешения пациенток с данной патологией (Verlohren S. et al. 2021, Murtoniemi K. et al. 2018);

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее и описанных в мировой литературе (Docheva N. et al. 2018, Farzadnia M. et al. 2017; Pasaribu H. et al. 2016; Kametas N. 2021);

установлены качественные совпадения авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной теме, у зарубежных авторов по факторам риска развития преэклампсии и ее диагностике (Turbeville H.R. et al. 2020, Hauspurg A. et al. 2022, Zeisler H. et al. 2022, Rana S. et al. 2019);

использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с применением электронных таблиц «Microsoft Excel» и статистической программы StatTech (разработчик - ООО "Статтех", Россия). При описании количественных показателей, соответствие нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова при количестве исследуемых более 50, а при количестве менее 50 с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нормального распределения описание проводилось с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. В случае отклонения от нормального распределения количественные данные были описаны с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При нормальном распределении сравнение двух групп проводилось по количественному показателю при неравных дисперсиях с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводилось при помощи критерия Краскела-Уоллиса, при этом апостериорные сравнения – с использованием критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные были описаны с использованием абсолютных значений и процентных долей. При анализе многопольных таблиц сопряженности сравнение процентных долей выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Диагностическая и прогностическая значимость исследуемых показателей оценивалась с помощью ROC-анализа. Разделяющее значение исследуемых показателей в точке пересечения (cut-off) определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Для определения корреляции между количественными показателями с нормальным распределением использовалась оценка направленности и тесноты связи с помощью коэффициента корреляции Пирсона. При отличном от нормального распределения количественных показателей, оценка проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С использованием метода линейной регрессии были разработаны прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов.

Личный вклад соискателя состоит в

непосредственном участии в выборе темы диссертационной работы, определении цели, постановке задач, разработке дизайна диссертации, систематизации и анализе литературных и клинико-анамнестических данных по теме работы. Автор лично принимал участие в ведении, обследовании и родоразрешении беременных. Кроме того, автор лично производил забор биологического материала, необходимого для исследования, его хранение на преаналитическом этапе и подготовку к последующему изучению на базе лаборатории Цитологии. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, сформулированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета 21.1.022.01:

доктор медицинских наук, профессор

 Кан Н.Е.

доктор медицинских наук, профессор

 Ходжаева З.С.

доктор медицинских наук, доцент

 Тетруашвили Н.К.