

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Холина Алексея Михайловича на тему: «Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.25. Лучевая диагностика**

Актуальность данной диссертации не вызывает сомнений с учетом распространенности, социально-экономической значимости, влияния на материнскую и неонатальную заболеваемость и смертность преэклампсии (ПЭ) и гипертензивных расстройств во время беременности. В этой связи выбранное автором направление исследований по разработке стратегий и алгоритмов прогнозирования преэклампсии на доклинической стадии, когда еще возможна профилактика, является приоритетным и перспективным.

Работа обладает научной новизной и практической значимостью. В ходе исследования на достаточном количестве наблюдений проведена внешняя валидация и рассчитана эффективность для предложенных рядом авторов многофакторных скрининговых моделей на ПЭ, изучены в первом триместре беременности профили риска пациентов с ПЭ и выявлен особый гемодинамический профиль, характерный для фенотипа ПЭ в сочетании с задержкой роста плода, разработан собственный алгоритм прогнозирования и стратификации риска ПЭ, включающий оценку васкуляризационного индекса плацентарного ложа, показателей материнской гемодинамики, клинико-анамнестических факторов с последующим профилированием риска и персонализированной профилактикой ПЭ, чувствительность которого по выявлению в первом триместре ранней ПЭ составила 89,7%.

Основные научные результаты полностью отражены в опубликованных работах, представлены на научно-практических конференциях. Работа полностью соответствует заявленным специальностям. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам работы, обоснованы полученными результатами. Замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Холина Алексея Михайловича, представленная авторефератом, на тему «Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной

работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по прогнозированию и стратификации риска преэклампсии в первом триместре беременности, вносящее существенный вклад в теоретические и практические аспекты современного акушерства, гинекологии и лучевой диагностики, что соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в ред. от 11.09.2021 г. № 1539), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4 – Акушерство и гинекология и 3.1.25. Лучевая диагностика.

Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном федеральном округе Российской Федерации,

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

153045, г. Иваново,  
ул. Победы, д. 20  
Телефон 8(4932)336263,  
e-mail: ivniimid@inbox.ru

Подпись д.м.н., проф. Малышкиной Анны Ивановны заверяю, ученый секретарь, к.м.н. Матвеева Екатерина Александровна  
« \_\_\_\_ » апреля 2022г.



*Малышкин* Анна Ивановна Малышкина  
*Н. А. dd e*

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Холина Алексея Михайловича на тему: «Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.25. Лучевая диагностика**

Диссертационная работа А.М. Холина посвящена актуальной проблеме современного акушерства по снижению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в связи с преэклампсией за счет разработки эффективного алгоритма прогнозирования и профилактики данного состояния еще на доклинической стадии в первом триместре беременности. Преэклампсия (ПЭ) возникает примерно в 2-5% беременностей и является ведущей причиной неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов. Частота ПЭ у здоровых первородящих женщин составляет примерно 6%, причем 93% случаев развиваются на сроке беременности  $\geq 34$  недель. ПЭ является не просто специфическим для беременности синдромом: ее влияние на сердечно-сосудистую систему, когнитивную функцию и расходы на здравоохранение в более позднем возрасте выясняется только сейчас. Ограничение роста плода (ЗРП) имеет тесную, но плохо изученную связь с ПЭ. Хотя ПЭ и ЗРП часто присутствуют изолированно, они могут возникать вместе, особенно при рано манифестирующих формах заболевания. Распространенность ПЭ может быть снижена в два раза при использовании стратегии по раннему выявлению группы высокого риска и профилактическому использованию аспирина.

Автореферат оформлен на высоком научном уровне, отражает все этапы исследования, иллюстрирован наглядными таблицами и рисунками. Автором

четко изложены мотивы научного поиска и четко сформулированы задачи, необходимые для реализации поставленной цели.

Достоверность полученных данных подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование ( $n=7328$ ) и использованием современных методов статистического анализа. Для оценки вклада переменных в прогноз ПЭ использовался логистический регрессионный анализ. Эффективность прогностических моделей оценивалась в ходе ROC-анализа. Полученные результаты обоснованы и достоверны.

Панель использованных скрининговых клинико-анамнестических, биофизических и биохимических методов позволяет говорить о комплексном подходе и научной новизне в изучении возможности прогнозирования и стратификации риска преэклампсии в первом триместре беременности.

По результатам анализа прогностической эффективности скринингового алгоритма первого триместра предложен оптимальный для российской популяции набор переменных для включения пациенток в группу высокого риска, представлена частота осложнений и неблагоприятных исходов беременности у данных пациенток с учетом проводимой профилактики ПЭ.

Значительный интерес представляют не только непосредственные данные об эффективности собственной модели, но и сравнение ее с многофакторными скрининговыми алгоритмами, предложенными Фондом медицины плода для раннего прогнозирования преэклампсии. Показано, что внешняя валидация на российской популяции алгоритмов прогнозирования ПЭ демонстрирует высокую прогностическую ценность отрицательного теста, однако более низкую по сравнению с заявленной в оригинальных исследованиях чувствительность и в целом умеренную эффективность по прогнозированию ранней ПЭ.

При внешней валидации на российской популяции вероятность корректной идентификации ПЭ скрининговыми моделями первого триместра была выше в случае ПЭ на фоне хронической артериальной гипертензии, с выраженным подъемом АД, наличием заболеваний почек. Случаи, определенные как ложноотрицательные по развитию ПЭ, имели большую вероятность развития HELLP синдрома.

Изучены прогностические возможности эхографических параметров как широко внедренных в клиническую практику (пульсационный индекс маточных артерий), так и мало изученных (3D энергетическая доплеровская ангиография плацентарного ложа). Продемонстрирована возможность использования нового метода скрининга ПЭ с учетом данных о васкуляризации плацентарного ложа, параметрах материнской гемодинамики.

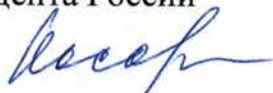
Полученные в ходе работы данные были неоднократно представлены на международных и всероссийских конференциях. По теме диссертации опубликованы 26 печатных работ, из которых 15 – статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Результаты доложены и обсуждены на международных и национальных конференциях и конгрессах, посвященных актуальным вопросам акушерства и перинатологии.

Выводы диссертации являются обоснованными, логически вытекающими из сути работы, соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Представленные в автореферате данные имеют важное научно-практическое значение и позволяют заключить, что диссертационная работа Холина Алексея Михайловича на тему «Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров» является завершенным научно-квалификационным трудом.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов работа Холина А.М. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 в редакции, утвержденной Постановления правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.25. Лучевая диагностика.

Доктор медицинских наук, заведующая отделом  
биофизических и лучевых методов исследования  
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России,  
профессор кафедры  
медицинской биохимии и  
биофизики ФГАОУ ВО  
«Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России  
Б.Н. Ельцина»



Наталья Владимировна Косовцова



Подпись Косовцовой Н.В.  
Заверяю  
Начальник отдела кадров О.Н.Тараканова  
08.04.22

ФГБУ Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1., Телефон: +7 (343) 371-87-68  
e-mail: [webkonsultant@niiom.ru](mailto:webkonsultant@niiom.ru)

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Холина Алексея Михайловича на тему: «Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.25. Лучевая диагностика**

Преэклампсия (ПЭ) является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Имеются обширные подтверждения того, что риск неблагоприятных исходов в связи с ПЭ намного выше, если заболевание имеет тяжелые проявления и раннее начало, требующие родоразрешения до 37 недель беременности, в отличие от ПЭ при доношенной беременности (Witlin et al., 2000; Irgens et al., 2001; von Dadelszen et al., 2003; Yu, 2008). Важной проблемой современного акушерства является ранняя идентификация беременностей высокого риска ранних форм ПЭ и принятие необходимых мер для улучшения плацентации и снижения распространенности заболевания. Основной целью диссертационной работы была оценка эффективности на российской популяции уже существующих комбинированных алгоритмов прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности и разработка собственного алгоритма с новым набором эхографических маркеров.

Предложен новый алгоритм прогнозирования преэклампсии, включающий комбинированную оценку васкуляризации маточно-плацентарного пространства с помощью трехмерной энергетической доплеровской ангиографии, плацентарного фактора роста, клинико-анамнестических факторов, параметров материнской гемодинамики.

Подтверждена возможность повышения эффективности прогнозирования преэклампсии в первом триместре за счет включения в спектр используемых методов трехмерной энергетической ангиографии плацентарного ложа и

плацентарного фактора роста. Показано, что данный подход демонстрировал чувствительность по выявлению ранней преэклампсии 90% при частоте ложноположительных результатов 10%, что значительно превосходило валидируемые скрининговые алгоритмы. Назначение аспирина в группе риска, сформированной на основе нового алгоритма прогнозирования ПЭ снижала встречаемость ранних форм преэклампсии более чем в 2 раза.

Представлены важные данные относительно клинической ценности неинвазивных измерений материнской гемодинамики для прогнозирования преэклампсии с ранним и поздним началом. Гемодинамический профиль оценивали путем измерения среднего артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления, минутного объема кровообращения. Значительный интерес представляют данные о гемодинамических фенотипах в первом триместре беременности, ассоциированных с преэклампсией и задержкой роста плода, которые могут иметь большое значение для последующего мониторинга матери и плода на протяжении беременности, а также выбора необходимой терапии.

Показано, что комбинированные скрининговые модели являются эффективным и воспроизводимым методом прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности, особенно ее ранних форм, при различном наборе скрининговых маркеров.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

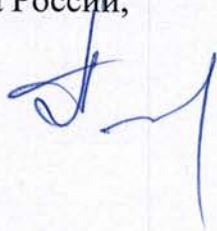
По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 15 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Автореферат соответствует установленным требованиям, оформлен на высоком научном уровне. Замечаний к автореферату нет.



Исходя из содержания автореферата можно заключить, что диссертационная работа Холина А.М. на тему «Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научным исследованием, соответствующим требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 в редакции, утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2015 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней» к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.25. Лучевая диагностика.

Заведующий кафедрой лучевой диагностики  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,  
д. м. н, профессор

Поморцев Алексей Викторович



ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России 350063, Российская Федерация,  
Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, Тел. 8 (861) 268-36-  
84, e-mail: [corpus@ksma.ru](mailto:corpus@ksma.ru)