

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Петрухина Василия Алексеевича на диссертационную работу Холина Алексея Михайловича на тему «Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.25. Лучевая диагностика.

### Актуальность исследования

Преэклампсия (ПЭ) развивается в 2-3% беременностей, но ответственна за 10-15% материнской или плодовой смертности и схожую частоту показаний к преждевременным родам во всем мире. В России в 2018 году умеренная ПЭ встречалась у 27 женщин на 1000 родов, тяжелая – у 8,4. Среди всех причин материнской смертности по данным Росстата (2021) на долю ПЭ приходится 8,9% случаев, что составляет четвертое место после экстрагенитальных заболеваний, кровотечений и акушерской эмболии (Шувалова МП, 2014).

Последние данные подтверждают, что ближайшие затраты на ПЭ представляют лишь вершину айсберга, поскольку у женщин с ПЭ в анамнезе с большей вероятностью будут появляться основные факторы кардиоваскулярного риска в последующей жизни, спустя годы у них чаще возникает кальцификация коронарных артерий, они и их дети более склонны к развитию сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, ожирению и имеют более высокий риск развития когнитивных нарушений в последующей жизни.

Раннее прогнозирование ПЭ сделало бы возможным предложить профилактику и улучшило бы контрольные показатели у женщин высокого риска. Поскольку ПЭ имеет множество предрасполагающих факторов риска, наиболее перспективный подход по раннему прогнозированию предполагает использование многофакторной скрининговой модели, включающей в себя комбинацию факторов материнского анамнеза, биофизических и биохимических маркеров.



Однако даже при использовании многофакторного подхода результативность скрининга значительно различается, варьируя от 47% до 100% для прогнозирования ранней и от 29% до 71% для поздней ПЭ. Потенциальным объяснением для таких расхождений является различие профилей популяционного риска (Scholten, 2013), эффективность применение низких доз аспирина (Block-Abraham, 2014) с целью ее профилактики, разнообразные статистические подходы к разработке или ограниченная внешняя валидация таких алгоритмов.

Одним из пробелов в современных данных по прогнозированию ПЭ является то, что в большинстве исследований изучались англо-саксонские, средиземноморские популяции в соответствующих условиях. Является важным проведение внешней валидации скрининговых алгоритмов Российского контингента для широкого внедрения прогнозирования ПЭ в клиническую практику.

Согласно наиболее распространенной теории преэклампсия развивается вследствие плохой или неадекватной плацентации на ранних сроках беременности. Считается, что результирующая гипоперфузия плаценты ответственна за ограничение роста плода, а также за системный эндотелиальный «стрессовый» ответ, связанный с материнским фенотипом. Технология трехмерной эхографии с возможностью визуализации сосудистых объемов дает возможность прямой оценки ранних изменений в маточно-плацентарном циркуляторном пространстве (плацентарном ложе), включающем материнские спиральные артерии и межворчинчатое пространство. В то же время практически отсутствуют работы, касающиеся изучения 3D энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа в комбинированных скрининговых моделях с биомаркерами, включая сывороточные маркеры ангиогенеза.

Хотя плацента, безусловно, играет важную роль в патофизиологии ПЭ, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что материнская



сердечно-сосудистая система может вносить не менее важный вклад в развитие ПЭ. В этой связи является важным изучение гемодинамического профиля в первом триместре и перинатальных исходов в последующем.

Таким образом, исследование по разработке многофакторного алгоритма прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности является крайне актуальным в контексте важности модификации существующих алгоритмов скрининга не только в сторону оптимизации точности расчета риска для, но также идентификации индивидуализированных терапевтических мишеней с предоставлением возможности обеспечения индивидуализированной профилактики преэклампсии.

#### **Научная новизна и значимость результатов для медицинской практики**

Данное исследование подтверждает, что многофакторные скрининговые алгоритмы, предложенные Фондом медицины плода для раннего прогнозирования ПЭ, эффективны при обследовании в Российской популяции.

Научная новизна представленного исследования представлена на ранее необследованной группе пациенток – Российской популяции беременных. К уже существующим маркерам ПЭ, автором добавлены новые факторы высокой вероятности ее присоединения при прогрессировании гестации. Помимо ПЭ, выявлены новые критерии, свойственные характеристике гемодинамического профиля беременных на доклиническом этапе проявления ПЭ.

Оценка маточно-плацентарной и материнской гемодинамики на ранних сроках беременности крайне актуальна для прогнозирования гестационной гипертензии, преэклампсии (с ранним или поздним началом) с/без задержки роста плода. Гемодинамические изменения, выявляемые в первом триместре беременности у женщин с последующим развитием преэклампсии и задержки роста плода, являются потенциальными мишенями для вмешательств и индивидуализированного назначения антигипертензивной терапии с учетом данных о гемодинамическом профиле матери. Оценка и оптимизация кардиоваскулярной адаптации в первой половине беременности на основе



информации о гемодинамическом профиле может вести к снижению кардиоваскулярной заболеваемости в последующей жизни, особенно у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности.

Комбинирование многофакторного алгоритма прогнозирования преэклампсии с последующей стратификацией беременных с положительным результатом скрининга на основе профиля риска обладает преимуществом перед традиционным скринингом в первом триместре в части снижения частоты ложноположительных результатов у каждой пятой беременной, позволяя тем самым предотвратить назначение не приносящей пользы терапии; и обеспечения возможности персонализированного подбора терапии на основе индивидуального профиля риска (кардиоваскулярный, тромботический, метаболический и др.). Автором разработаны модели прогнозирования ПЭ с конкретными цифровыми показателями многофакторных исследований.

#### **Степень обоснованности и достоверности основных положений, результатов и выводов**

Работа базируется на большом клиническом материале. На протяжении 6 лет проводилось проспективное исследование, включавшее 7328 наблюдений в обсервационной (n=4001) и интервенционной (n=3327) когортах, прошедших в первом триместре беременности скрининг на наличие наследственных заболеваний и пороков развития плода, из числа которых по результатам скрининга были исключены пациентки с подтвержденной патологией плода, а также с отсутствием информации об исходе беременности. Таким образом, объединенная когорта включила 165 наблюдений преэклампсии, 193 наблюдения гестационной гипертензии, 6777 случаев неосложненного течения беременности. Частота данного осложнения соответствовала таковой по данным общероссийской статистики и значимо от нее не отличалась, что позволило соискателю экстраполировать результаты своего исследования на популяцию.

Случаи ПЭ классифицировались в зависимости от срока беременности на



момент родоразрешения (ранняя или поздняя), наличия или отсутствия задержки роста плода. Это позволило стратифицировать изучаемые клинико-анамнестические, биофизические и биохимические факторы риска по степени их значимости, установив максимально значимые из них для прогноза развития ПЭ, требующей преждевременного и срочного родоразрешения.

Статистическая обработка данных выполнена согласно современным требованиям, включая логистический регрессионный анализ ROC-кривых, для анализа данных применены современные статистические калькуляторы и программы, выбраны надежные математические алгоритмы.

Цель и задачи исследования отражают полученные в результате окончания исследования данные и сделанные на их основе выводы.

#### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Холина Алексея Михайловича изложена в традиционном стиле согласно классическому плану и имеет четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводы и практические рекомендации, список литературы, а также приложение. Работа изложена на 150 страницах, иллюстрирована 22 рисунками и 25 таблицами. Библиография содержит 216 литературных источников, в том числе 30 на русском и 186 на иностранных языках.

Обзор литературы содержит подробный анализ данных о биофизических и биохимических маркерах патологической плацентации, связанных с прогнозированием преэклампсии в первом триместре беременности. Отдельное внимание уделено описанию и классификации преэклампсии в зависимости от клинического фенотипа и времени манифестации состояния.

Вторая глава представляет изучаемые группы беременных и методы их обследования в соответствии с целью диссертационного исследования и поставленными задачами.

В третьей главе представлены результаты исследования в соответствии с



шестью поставленными задачами. Подробно описаны валидируемые алгоритмы прогнозирования преэклампсии, результаты разработки собственной скрининговой модели, включающей 3D энергетическую доплеровскую оценку васкуляризации плацентарного ложа. Четвертая глава посвящена анализу выполненных скрининговых исследований на преэклампсию. На основании полученных данных разработан алгоритм прогнозирования и стратификации риска преэклампсии в первом триместре с учетом данных о 3D доплеровской ангиографии, гемодинамического профиля в первом триместре. Выводы сформулированы в полном соответствии с поставленными задачами и всецело отражают полученные результаты. Практические рекомендации представлены корректно и могут быть использованы для осуществления прогнозирования преэклампсии у беременных в первом триместре. Основные положения диссертационной работы изложены в 26 печатных работах, в том числе в 15 статьях, представленных в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований. автореферат диссертации отражает ее основное содержание. Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации нет.

### **Заключение**

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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная и практическая задача, актуальная и важная для современного акушерства, гинекологии, пренатальной ультразвуковой диагностики, терапии, нефрологии - разработка диагностического алгоритма прогнозирования и стратификации риска преэклампсии в первом триместре беременности.


Диссертационная работа Холина Алексея Михайловича



«Прогнозирование и стратификация риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе оценки материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров» по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 11.09.2021г. № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Холин А.М. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.25. Лучевая диагностика.


**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.4. Акушерство и гинекология),  
Директор ГБУЗ МО  
«Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»

  
Василий Алексеевич Петрухин

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.А. Петрухина заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО  
«Московский областной  
научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии»,  
доктор медицинских наук

  
Ирина Георгиевна Никольская

23 марта 2022 г.

  
ГБУЗ МО «Московский областной научно исследовательский институт акушерства и гинекологии» 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а.  
Телефон/факс: +7 495 625 08 52; e-mail: guzmoniiag@gmail.com