

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор биологических наук,
профессор, академик РАН
С.А. Лукьянов



«12» Июня 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4 - акушерство и гинекология, 3.1.25 - лучевая диагностика.

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что гипертензивные осложнения во время беременности, в частности преэклампсия (ПЭ), являются распространенным акушерским расстройством, занимают 4-е место в структуре причин материнской смертности. ПЭ связана со значительной материнской и перинатальной заболеваемостью и расходами для системы здравоохранения. Ежегодно от ПЭ и ее осложнений в мире погибает 50 000 беременных. В России на долю ПЭ и эклампсии в структуре материнской смертности приходится 12% случаев. В отдаленном прогнозе женщины, перенесшие ПЭ в период беременности, отличаются повышенной частотой развития ожирения, хронической артериальной гипертензии (ХАГ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов. Исследования показали потенциальную связь с внутриутробным воздействием преэклампсии и повышением артериального давления, индекса массы тела (ИМТ) и нарушением неврологического развития у потомства.

Предложено множество подходов по снижению влияния ПЭ путем прогнозирования и профилактики или модификации течения заболевания. Было

показано, что у лиц с высоким риском преэклампсии такие вмешательства, как прием аспирина, снижают распространенность заболевания. Однако для реализации этих вмешательств важно выявлять женщин из группы высокого риска на ранних сроках беременности. Методы профилактики ПЭ, несмотря на многочисленные исследования, окончательно не отработаны.

Отечественными авторами за последние десятилетия обсуждаются многочисленные методы прогнозирования ПЭ, включая как клинические данные, так и лабораторные. Наиболее перспективным представляется использование многофакторной скрининговой модели, включающей комбинацию данных о материнском анамнезе, биофизических и биохимических маркеров. Для более точного выделения риска развития ПЭ Фонд медицины плода (FMF) разработал схему пренатального скрининга на основе комплекса клинических данных, показателей среднего артериального давления, пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях (МА), уровня ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и плацентарного фактора роста (PlGF) в материнской сыворотке.

Однако критерии, предложенные для прогнозирования ПЭ, в настоящее время не являются абсолютными и окончательно отработанными. Даже при использовании многофакторного подхода результативность скрининга значительно различается. Существует потребность в подтверждении эффективности скрининга ПЭ в первом триместре при выполнении типичных клинических условий и для популяций, в том числе российской, отличающихся от описанных в исходных исследованиях.

В настоящее время нет единого мнения по поводу оптимальной стратегии связи скрининга в первом триместре на ПЭ с соответствующими стратегиями во втором и третьем триместрах в отношении прогнозирования, раннего выявления и вероятного развития ПЭ. Требуется дальнейшего изучения комбинирование инструментов оценки функции плаценты, кардиоваскулярной функции, что будет способствовать появлению направленных вмешательств с возможностью их терапевтического использования для персонализации профилактики и ведения при различных профилях риска и клинических фенотипах ПЭ.

Целью своего исследования автор определил разработку алгоритма прогнозирования и стратификации риска преэклампсии в первом триместре беременности на основе комбинированной оценки параметров материнской гемодинамики, эхографических и биохимических маркеров, что и определяет актуальность выбранной темы диссертационной работы.

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

Автором впервые на крупной когорте ($n=7328$) было показано, что проведение скрининга беременных в первом триместре в типичных клинических условиях с использованием алгоритмов, разработанных группой Фонда медицины плода Poop и соавт. (2009), Parra-Cordero и соавт. (2013) и Crovetto и соавт. (2015) может осуществляться в рутинной клинической практике на российской популяции. Расчет риска на раннюю и позднюю ПЭ осуществлялся аналогично заявленным в оригинальных работах, хотя и с более низкой чувствительностью 31-57% и 25-37% соответственно при фиксированной частоте ложноположительных результатов 10%.

Автором выявлено, что у здоровых беременных в первом триместре характерный гемодинамический профиль с низким сердечным выбросом и высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением ассоциируется с развитием преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода.

Автором изучен новый подход к прогнозированию ПЭ в первом триместре. Результаты исследования подтверждают предположение о том, что данные о васкуляризации плацентарного ложа (РВ-VI) при включении в комбинированные скрининговые модели улучшают прогнозирование ПЭ в первом триместре. Комбинация материнских характеристик, биофизических параметров (МАР, РВ-VI), уровней ангиогенных факторов (PIGF) позволяла достичь частоты выявления ранней и поздней ПЭ 89,7% и 50,7% соответственно при частоте ЛПР 10%.

Наиболее важной находкой данного исследования стало то, что оценка в конце первого триместра в ходе УЗ-ангиографии васкуляризации плацентарного ложа может дать важную информацию, касающуюся риска развития такого осложнения беременности, как ПЭ. В совокупности можно заключить, что полученные результаты являются новыми для медицинской науки как в части современного акушерства, так и лучевой диагностики.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Работа способствует продолжению поиска маркеров с целью улучшения прогнозирования ПЭ в первом триместре беременности, когда профилактика наиболее эффективна. Представлен новый подход, по оценке плацентарной функции. Продолжено обсуждение наличия различий в патофизиологии, лежащей в основе ранней и поздней ПЭ.

Модели прогнозирования могут работать по-разному в популяциях, которые не совпадают с той, что использовалась изначально при их построении.

Это исследование подтверждает важность внешней валидации в качестве неотъемлемой части изучения прогностических моделей.

Результаты исследования представляют важные данные относительно клинической ценности неинвазивных измерений материнской гемодинамики для прогнозирования преэклампсии с ранним и поздним началом. Продемонстрирована эффективность использования нового альтернативного метода скрининга преэклампсии с учетом данных о васкуляризации плацентарного ложа, параметрах материнской гемодинамики. Изучение механизмов, лежащих в основе различных подтипов преэклампсии способствует разработке стратегий скрининга, профилактики и лечению с учетом фенотипа заболевания.

Включение в алгоритм прогнозирования в первом триместре беременности расширенного набора параметров материнской гемодинамики в сочетании с четко установленными клинико-анамнестическими факторами, эхографическими и биохимическими маркерами, позволяет наряду с расчетом риска ПЭ идентифицировать персонализированный кардиоваскулярный риск, характерный для развития ПЭ в сочетании с ЗРП, открывая возможность терапевтических профилактических воздействий.

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, обусловлена достаточным объемом клинического наблюдения (более 7000 беременных), четко поставленной целью и задачами исследования, высоким уровнем современных методов обследования беременных, использованием клинических групп сравнения при анализе полученных результатов, а также применением современных методов статистической обработки данных. Для оценки прогностической точности алгоритма строились характеристические кривые (ROC) и применялся ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC). Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы

включает 216 источников, включает 30 на русском и 186 на английском языках. Текст иллюстрирован 23 таблицами, 22 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, 15 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Автореферат и публикации по теме исследования в полной мере отражают основное содержание диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты проведённого исследования Холина Алексея Михайловича используются в работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Полученные автором результаты и сформулированные выводы могут быть успешно использованы в учебном процессе в медицинских ВУЗах при повышении квалификации специалистов и при обучении клинических ординаторов по специальности «Акушерство и гинекология» и «Лучевая диагностика». Практические рекомендации, вытекающие из полученных автором результатов, могут быть рекомендованы к применению в практической деятельности перинатальных центров и клинических подразделений, ответственных за реализацию программ пренатальной диагностики.

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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.25 Лучевая диагностика является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной для акушерства и гинекологии, лучевой диагностики научной задачи – разработка и оптимизация алгоритма прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Холина Алексея Михайловича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант застуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.1.25. Лучевая диагностика.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Холина А.М. обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии педиатрического факультета и ультразвуковой диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 7 от «21» марта 2022 года).

Профессор кафедры
акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук

Раиса Ивановна Шалина

Заведующий кафедрой
ультразвуковой диагностики
факультета дополнительного
профессионального образования
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Елена Анатольевна Зубарева

Подписи д.м.н., профессора, Шалиной Р.И., д.м.н., доцента Зубаревой Е.А.
«заверяю»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Ольга Михайловна Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул.
Островитянова, д.1, Телефон: +7 495 434 14 22; e-mail: rsmu@rsmu.ru