

## Заключение

диссертационного совета 21.1.022.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации 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.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* научная концепция, нашедшая отражение в алгоритме прогнозирования и стратификации риска преэклампсии в первом триместре беременности, позволяющая снизить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы;

*предложена* оригинальная научная гипотеза, заключающаяся в возможности использования алгоритма прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности не только для расчета риска на преэклампсию, но также для персонализированного выявления состояний, подлежащих терапии у скрининг-позитивных женщин, характеристик пациенток, вследствие которых профилактика будет неэффективна, а также дополнительных факторов риска, требующих особого внимания, что позволяет своевременно прогнозировать развитие преэклампсии, улучшая тем самым тактику ведения беременных с данной патологией;

*доказана* перспективность использования нового подхода к скринингу преэклампсии в первом триместре беременности, включающего комбинированную оценку васкуляризации плацентарного ложа с помощью 3D-энергетической доплеровской ангиографии, показателей материнской гемодинамики, плацентарного фактора роста, клинико-анамнестических факторов;

*введены* новые понятия и определения, позволяющие оптимизировать и усовершенствовать программу раннего прогнозирования и стратификации риска



развития преэклампсии. Так, наряду с традиционным подразделением компонентов многопараметрических прогностических моделей на материнские анамнестические факторы (ИМТ, гипертензия, ПЭ в анамнезе и др.), биофизические маркеры (доплерометрия маточных артерий и др.), биохимические маркеры (плацентарный фактор роста и др.), предлагается альтернативный способ категоризации скрининговых переменных, заключающийся в выделении профилей риска (кардиоваскулярный, метаболический, протромботический, индивидуальный). Кроме того, в ходе 3D-энергетической доплеровской ангиографии в первом триместре беременности изучается «плацентарное ложе» или «маточно-плацентарное циркуляторное пространство», определяемые, как область маточно-плацентарного пространства, включающая межворсинчатую часть плаценты и терминальные отделы спиральных артерий со стороны материнской части. Принципиальным отличием данной методики 3D-оценки является то, что изучается кровоток в области терминальных материнских сосудов в дополнение к изучению кровотока в сосудах плаценты.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* положения, вносящие вклад в повышение эффективности методов прогнозирования развития преэклампсии на доклинической стадии. Эффективность прогнозирования и профилактики ПЭ в первом триместре последовательно повышается при использовании комбинированного алгоритма оценки клинико-анамнестических факторов, показателей материнской гемодинамики, плацентарного фактора роста, доплерометрии маточных артерий, индекса васкуляризации плацентарного ложа, профилирования риска;

*применительно к проблеме диссертации эффективно использован* комплексный подход к прогнозированию преэклампсии, основанный на многофакторных скрининговых алгоритмах, включающих оценку нарушения плацентации и сердечно-сосудистой адаптации, как ключевых патофизиологических механизмах развития преэклампсии. Допплеровская оценка кровотока в маточных артериях, васкуляризации плацентарного ложа, определение биохимических маркеров PAPP-A и PlGF фокусируются вокруг плацентарной функции. Клинико-анамнестические факторы (преэклампсия в анамнезе, гипертензия, ИМТ и др.), гемодинамический профиль



(артериальное давление, общее периферическое сосудистое сопротивление, минутный объем кровообращение) характеризуют сердечно-сосудистую адаптацию;

*изложены* доказательства, подтверждающие целесообразность проведения оценки гемодинамического профиля матери, который может играть ключевую роль в реализации кардиоваскулярной адаптации и оказывать влияние на процесс адекватной плацентации и реализацию преэклампсии. Выявлены новые подходы к прогнозированию развития преэклампсии на основе оценки васкуляризации плацентарного ложа, показателей материнской гемодинамики, как основных патогенетических факторов преэклампсии;

*раскрыты* существенные проявления теории возникновения и развития преэклампсии, обсуждены имеющиеся в литературе противоречия и выявлены новые проблемы, требующие проведения дальнейших исследований в этой области. Показано, что фенотипическая классификация преэклампсии может обеспечить лучшее понимание этиологических факторов и механизмов, связанных с преэклампсией, чем дальнейшее рассмотрение этой патологии исключительно с позиции временной классификации<sup>4</sup>

*изучены* клиничко-анамнестические факторы, влияющие на возникновение и развитие преэклампсии. При оценке профилей риска в первом триместре беременности наиболее значимым для развития ПЭ вне зависимости от фенотипа был кардиоваскулярный профиль. Фенотип ПЭ в сочетании с задержкой роста плода демонстрировал максимальные риски по всем профилям (кардиоваскулярный, метаболический, протромботический, персональный). Доказана перспективность вышеизложенных методик в предикции и профилактики преэклампсии. Так впервые было показано, что в первом триместре беременности у здоровых женщин гемодинамический профиль с низким минутным объемом кровообращения и высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением ассоциируется с развитием преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода;

*проведена модернизация* существующих алгоритмов скрининга на преэклампсию в первом триместре беременности с последующим ведением группы высокого риска.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены* в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии прогнозирования и стратификации риска преэклампсии в первом триместре беременности;

*определены* пределы и перспективы практического использования подхода по прогнозированию преэклампсии, в частности предложен алгоритма прогнозирования и стратификации риска в первом триместре, включающий четко установленные клинико-анамнестические факторы, эхографические и биохимические маркеры в сочетании с расширенным набором параметров материнской гемодинамики, позволяющий наряду с расчетом риска преэклампсии идентифицировать персонализированный кардиоваскулярный риск, характерный для развития преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода, открывая возможности терапевтических профилактических воздействий;

*создана* система практических рекомендаций для оптимальной тактики ведения пациенток с преэклампсией;

*представлены* методические рекомендации по проведению скрининга на преэклампсию в первом триместре беременности с учетом расширенного спектра эхографических маркеров и определением профиля риска, включая кардиоваскулярный, метаболический, протромботически профили, что позволит своевременно идентифицировать пациенток с высоким риском развития преэклампсии и провести комплекс профилактических мероприятий.

#### **Оценка достоверности результатов выявила:**

*результаты* получены на сертифицированном оборудовании, с соблюдением стандартизированной методологии проведения измерений, обеспечивающей известную воспроизводимость результатов измерений в различных условиях;

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации (Vonck, Staelens et al. 2016, Vinayagam, Bowe et al. 2017);



*идея базируется* на анализе практики и данных пациенток с преэклампсией, а также на анализе результатов практической деятельности 1-го отделения патологии беременности, отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, клинко-диагностической лаборатории и других структурных подразделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

*использовано* сравнение авторских данных, полученных в результате исследования и данных полученных ранее по рассматриваемой тематике (Bujold, Roberge et al. 2010, Wright, Akolekar et al. 2012, Brunelli and Prefumo 2015, Kleinrouweler, Cheong-See et al. 2016, O'Gorman, Nicolaides et al. 2016, O'Gorman, Wright et al. 2016, Allen, Zamora et al. 2017, Rolnik, Wright et al. 2017, Groom and David 2018, Roberge, Bujold et al. 2018, Sonek, Krantz et al. 2018, Wright, Rolnik et al. 2018, Wright and Nicolaides 2019, Wright, Tan et al. 2019);

*установлено* качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике (Краснопольский, Титченко et al. 2003, Raine-Fenning, Nordin et al. 2008, Gebb and Dar 2011, Morel, Grange et al. 2011, Стрижаков, Добровольская et al. 2011, Perry, Khalil et al. 2018, Thilaganathan 2018);

*использованы* современные методики сбора и обработки информации, хранения, анализа, статистической обработки клинического материала (при помощи электронных таблиц MS Office Excel, с использованием пакета прикладных программ), представленная выборка позволила четко сформулировать группы и выявить статистически значимые отличия.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе направления исследования, постановке задач, клиническом и инструментальном обследовании, в сборе биологического материала, ведении пациенток, сборе данных об исходах беременностей. Автор лично выполнял эхографические исследования в первом триместре беременности, УЗ-доплерографию маточных артерий, трехмерную доплеровскую ангиографию плацентарного ложа, оценку параметров материнской гемодинамики, проводил анализ медицинской

документации, статистическом анализе и научном обобщении полученных результатов. Автором самостоятельно написан текст диссертационной работы, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Холина Алексея Михайловича является научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета 21.1.022.01:


**Председатель комиссии:**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор РАН

  
Р.Г. Шмаков

**Члены комиссии:**

доктор медицинских наук, доцент

  
Н.К. Тетруашвили

доктор медицинских наук, доцент

  
А.Е. Солопова

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022г.