

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Натальи Енкиновны Кан на диссертационную работу Ибрагимовой Сапийт Магомедалиевны на тему: «Ранняя и поздняя преэклампсия: прогностические биомаркеры, акушерская тактика», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационной работы Ибрагимовой С.М. на тему: «Ранняя и поздняя преэклампсия: прогностические биомаркеры, акушерская тактика», обусловлена высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при преэклампсии.

Несмотря на активное изучение патофизиологических процессов, связанных с ПЭ, до сих пор нет однозначных представлений об этиологии этого заболевания. Известно, что ПЭ ассоциируется с патологической инвазией трофобласта, эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, нарушением работы про- и антиоксидантных систем. В последние годы пристальное внимание ученых обращено к изучению роли иммунной дезадаптации и генетически обусловленным нарушениям в генезе данного осложнения. Вместе с тем, гетерогенная природа преэклампсии приводит к трудностям в поиске новых клинических биомаркеров прогнозирования

преэклампсии на ранних сроках беременности. На сегодняшний день разработаны многочисленные модели прогнозирования преэклампсии, некоторые из которых дают многообещающие результаты. Стоит отметить, что наряду с ранней предикцией ПЭ актуальной задачей является поиск точных методов диагностики и верификация степени ее тяжести. Точные модели прогнозирования, идентифицирующие женщин с высоким риском развития преэклампсии, позволили бы проводить динамическое наблюдение и профилактические мероприятия для предупреждения неблагоприятных исходов.

В последнее время матриксные металлопротеиназы стали объектом интереса из-за их участия в ремоделировании сосудов, ангиогенезе, во время нормальной беременности. Изучение изменений в уровнях и активности нескольких металлопротеиназ, а также их эндогенных ингибиторов как при дефектной инвазии трофобластов, так и при эндотелиальной дисфункции, привело к рассмотрению этих протеаз в качестве ключевых медиаторов патологических признаков преэклампсии.

Созданная в работе в первом триместре прогностическая модель была применена для выявления группы высокого риска для динамического наблюдения и проведения профилактических мероприятий. Во втором триместре прогностическая модель использовалась для стратификации пациенток с клиническими проявлениями преэклампсии на группы высокого риска по развитию тяжелого течения ранней преэклампсии, нуждающихся в интенсивной терапии, последующего тщательного мониторинга, тем самым сводя к минимуму неожиданные нежелательные перинатальные события.

Содержание и оформление диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по традиционной схеме, изложена на 120 страницах печатного текста, иллюстрирована 3 таблицами и 10 рисунками.

По структуре диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты клинических исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 134 источника, из них 19 – отечественных и 115 – зарубежных авторов.

Обзор литературы построен традиционно и разделен на 5 подразделов, в каждом из которых рассмотрены следующие важные аспекты: преэклампсии: доля в структуре материнской смертности, отдаленные последствия для матери и ребенка, возможные патогенетические механизмы, в том числе роль матриксных металлопротеиназ.

Вторая глава диссертации посвящена характеристике пациенток и содержит 5 подразделов. В данной главе автором дается общая характеристика клинического материала и данные лабораторного обследования исследуемых пациенток. В данной главе требуется уточнение по анализу частоты артериальной гипертензии и протеинурии у женщин обследуемых групп.

Третья глава посвящена результатам проведенного автором исследования. Концентрация ММП-2 (413 нг/мл и 257 нг/мл) и ММП-7 (4,45 и 2,72 нг/мл) в плазме у пациенток с преэклампсией достоверно выше по сравнению с физиологической беременностью ($p < 0,001$). При уровнях ММП-2 ≥ 102 нг/мл, ММП-7 $\geq 1,5$ нг/мл и ММП-9 ≤ 977 нг/мл прогнозируется высокий риск ПЭ с чувствительностью более 77% и специфичностью более 82%.

Четвертая глава представляет собой обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы.

Анализ полученных результатов позволил диссертанту сформулировать выводы вытекающие из материалов исследования. Практические рекомендации обоснованы.

Содержание автореферата отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата и диссертации оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ, к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

**Степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа Ибрагимовой С.М. выполнена в два этапа.

В первый этап вошли 61 пациентки с преэклампсией и 31 пациентки с физиологическим течением беременности. Среди пациенток с преэклампсией выделены подгруппы пациентки с ранней преэклампсией (до 34 недель беременности) и поздней преэклампсией (более 34 недель).

Во второй этап вошли 310 пациенток в сроке 11-13 недель, которым был произведен забор венозной крови для определения уровня ММП в плазме.

В ходе проспективного исследования проанализированы исходы беременностей. У 34 пациенток впоследствии развилась преэклампсия. Представлены данные о изменении концентрации ММП в зависимости от исхода беременности (преэклампсия/физиологическая беременность).

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором, базируется на достаточном количестве клинических наблюдений.

Данная работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины и имеет достаточную степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором установлена корреляция между изменением уровня матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и развитием тяжелой формы ранней преэклампсии. При уровне ММП-2 равном или превышающем

значение 379 нг/мл прогнозируется высокий риск развития тяжелого течения ранней преэклампсии.

В работе показаны существенные различия концентраций матриксных металлопротеиназ -2, -7 и -9 типов при преэклампсии по сравнению с физиологической беременностью. Концентрация ММП-2 (413 нг/мл и 257 нг/мл) и ММП-7 (4,45 и 2,72 нг/мл) в плазме у пациенток с преэклампсией достоверно выше по сравнению с физиологической беременностью ($p < 0,001$).

Доказана эффективность применения скрининга на преэклампсию в первом триместре беременности с использованием биохимических маркеров - матриксных металлопротеиназ -2, -7 и -9 типов. При уровнях ММП-2 ≥ 102 нг/мл, ММП-7 $\geq 1,5$ нг/мл и ММП-9 ≤ 977 нг/мл прогнозируется высокий риск ПЭ с чувствительностью более 77% и специфичностью более 82%.

Результаты диссертационной работы Ибрагимовой С.М. имеют значение для развития акушерства и гинекологии. Полученные автором данные дополняют и расширяют представление о роли ММП в развитии и течении преэклампсии.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В рамках диссертационной работы установлена значимость ММП как высокочувствительных биомаркеров для прогнозирования риска развития преэклампсии в сроке 11-13 недель беременности.

Автором разработан способ прогнозирования риска развития тяжелой преэклампсии при наличии клинических проявлений умеренной

преэклампсии в сроке 22-34 недели (Патент № 2753463 – Способ прогнозирования тяжести течения ранней преэклампсии).

Результаты исследования могут быть внедрены в клиническую практику. Прогнозирование риска развития с использованием прогностических биомаркеров – ММП, позволяет снизить частоту материнской смертности путем проведения профилактических мероприятий до развития симптомов преэклампсии и улучшить перинатальные исходы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ибрагимовой Сапият Магомедалиевны на тему: «Ранняя и поздняя преэклампсия: прогностические биомаркеры, акушерская тактика» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Тимохиной Елены Владимировны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизация прогнозирования риска развития преэклампсии на ранних сроках беременности, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация Ибрагимовой Сапият Магомедалиевны на тему: «Ранняя и поздняя преэклампсия: прогностические биомаркеры, акушерская тактика» полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018 г.)

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.06.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.058.08.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе
федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Наталья Енкиновна Кан

« 09 » 09 2021 г.

Подпись д.м.н., профессора Кан Н.Е. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
кандидат медицинских наук, доцент



С.В. Павлович

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,
телефон: +7(495) 531 44 44, e-mail: secretariat@oparina4.ru