

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ Елены Сергеевны Ляшко на диссертационную работу Ибрагимовой Сапият 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», направленной на улучшение материнских и перинатальных исходов при развитии преэклампсии (ПЭ), не вызывает сомнений, так как известно, что ПЭ – это сложное, мультисистемное, связанное с беременностью гипертензивное расстройство, которое осложняет от 2% до 8% беременностей и является ведущей причиной перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Более 10 миллионов женщин во всем мире ежегодно заболевают ПЭ, из них более 76 тысяч умирают. Каждые 7 минут одна женщина теряет свою жизнь из-за этих часто предотвратимых условий. В опасности и дети – от ПЭ и связанных с ней гипертензивных расстройств ежегодно умирают 500 000 детей, а более 2,5 миллионов – рождаются преждевременно. ПЭ – это не только разоблачение склонности к гипертонии, проблема осложняется загадкой этиологии и непредсказуемым характером заболевания, так как существуют различные степени тяжести и скорости прогрессирования заболевания (от легкого медленно прогрессирующего заболевания до быстро переходящего в

опасное для жизни), а также различные клинические и лабораторные данные (в одних случаях преобладают печеночные и коагуляционные изменения, в других – нарушения зрения, сердечной деятельности или ЦНС). Кроме того, воздействие ПЭ выходит за рамки риска для матери и плода во время беременности как таковой, поскольку неблагоприятная внутриутробная среда программирует плод на болезнь во взрослой жизни, а женщины с ПЭ подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте.

Несмотря на интенсивные исследования, направленные на выяснение происхождения ПЭ, точные, лежащие в ее основе патофизиологические механизмы все еще остаются сложными и неясными, поскольку этому способствуют различные генетические, иммунологические и материнские факторы, а также факторы окружающей среды.

Хотя классическое определение ПЭ, включая «новое начало гипертонии и протеинурию во второй половине беременности», по-прежнему широко распространено, в последнее десятилетие было пересмотрено. Были изменены критерии заболевания и ее разделение на умеренную и тяжелую, поскольку ПЭ развивается задолго до клинических проявлений, а все случаи ПЭ потенциально представляют клиническую угрозу. Растущее количество данных указывает на несколько клинических подтипов ПЭ, различимых на молекулярном уровне, включает различные пути, которые приводят к клиническим и лабораторным проявлениям. ПЭ была признана гетерогенным синдромом, в основе которого имеется системная материнская эндотелиальная дисфункция и микроангиопатия, но в зависимости от времени начала заболевания имеются различия в патофизиологии, факторах риска, материнских и перинатальных исходах. В 2018 году ISSHP предложило разделять ПЭ в зависимости от времени начала заболевания на раннюю («плацентарную») и позднюю («материнскую»), что является одним из важных показателей тяжести заболевания. При ранней ПЭ нарушение трофобластической инвазии приводит к дефектному ремоделированию

спиральной артерии, поражениям плаценты, нарушению ее перфузии, синцитиотрофобластному стрессу, усиленному воспалительному ответу и, как следствие, генерализованной эндотелиальной дисфункции. При поздней ПЭ имеются другие патологические пути, а воспалительные и метаболические состояния матери вызывают плацентарный стресс на более поздних сроках беременности.

В последние десятилетия были предприняты значительные усилия, чтобы понять патологию, лежащую в основе ПЭ, найти стратегии ее профилактики, раннего выявления, лечения и прогноза. Выявлено множество факторов риска, улучшилась диагностика и разработаны инструменты управления ПЭ. Тем не менее, ПЭ по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире.

В настоящее время решающую роль в прогнозировании ПЭ отводят различным биомаркерам, позволяющим прогнозировать нарушения функции плаценты или сосудов матери, которые являются основными причинами ПЭ. Однако из-за сложной природы ПЭ не существует единого прогностического маркера, а подавляющее большинство текущих стратегий скрининга и мониторинга сосредоточены на ПЭ с ранним началом, которая составляет лишь 10-15% всех случаев, в то время как поздняя ПЭ, частота которой достигает 85%, в значительной степени игнорируется. Гетерогенная природа ПЭ приводит к трудностям в поиске новых, клинически полезных биомаркеров для прогнозирования различных подтипов ПЭ на ранних сроках беременности.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются многообещающими биомаркерами для прогнозирования риска развития ПЭ, а понимание их роли в инвазии трофобластов и ремоделировании маточно-плацентарных сосудов может помочь разработать новые подходы к прогнозированию различных подтипов ПЭ и их профилактики.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Ибрагимовой С.М. на тему: «Ранняя и поздняя преэклампсия: прогностические биомаркеры, акушерская тактика» представлена в виде рукописи, имеет традиционную структуру построения, изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов клинических исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 134 источника: 19 – отечественных и 115 – зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 26 таблицами и 31 рисунками.

Во введении автор обсуждает актуальность исследования, формулирует цель исследования - «Разработка инновационного метода прогнозирования развития ПЭ с использованием биохимических маркеров – матриксных металлопротеиназ – 2, -7, -9 типов с целью снижения материнской заболеваемости и смертности». Представленная автором цель исследования соответствует названию научной работы, а задачи исследования логично вытекают из поставленной цели.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с большим интересом и отражает современное представление о проблеме ПЭ, ее месте в структуре материнской смертности и отдаленных последствиях для матери и ребенка. Представлена современная классификация ПЭ, этиология, факторы риска и патофизиология ее различных подтипов. В обзоре литературы подробно описаны ММП, их виды и роль в имплантации трофобласта и гестационной перестройки спиральных артерий матки, а также в развитии эндотелиальной дисфункции на более поздних сроках беременности. Обосновано значение этих биохимических маркеров как ранних предикторов развития ПЭ.

При написании обзора литературы автор проявил понимание проблемы ПЭ, обобщил основные современные взгляды на изучаемый вопрос, используя отечественную и зарубежную литературу последних лет. Обзор литературы свидетельствует об актуальности и значимости проводимого исследования.

Во второй главе, представлен дизайн исследования, состоящий из двух этапов: на первом этапе было установлено клиническое значение ММП -2, -7, -9 типов в течении развившейся ПЭ; на втором этапе –клиническое значение ММП -2, -7, -9 типов в прогнозировании развития ПЭ. В зависимости от этапа исследования были сформированы различные группы пациенток, для которых были разработаны критерии включения и не включения. Группы были сопоставимы по всем показателям и подобраны с особой тщательностью с целью исключения влияния случайных факторов. Всего было обследовано 402 пациентки: 92 – на первом этапе и 310 – на втором.

Во второй главе описаны используемые как традиционные, так и современные методы клинического, лабораторного и ультразвукового исследований. Методы исследования современны, демонстративны и адекватны поставленным задачам. Также представлена общая клиническая характеристика обследованных пациенток, дополненная таблицами, облегчающими восприятие материала.

Таким образом, объем исследований, проведенный автором достаточен для получения достоверных результатов, а методы адекватны поставленным задачам.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований: концентрации ММП -2, -7 и -9 типов при ПЭ, физиологической беременности, ранней ПЭ (до 34 недель беременности), поздней ПЭ (более 34 недель беременности), также представлены пороговые значения ММП -2, -7 и -9 типов для прогнозирования развития тяжелого течения ранней ПЭ и прогнозирования риска развития ПЭ в сроке 11-13 недель беременности.

Установлено, что ранняя ПЭ характеризуется достоверно более высокой частотой неблагоприятных материнских и перинатальных исходов по сравнению с поздней ПЭ, а ММП являются прогностическими биомаркерами как ранней, так и поздней ПЭ. Концентрация ММП-2 и ММП-7 в плазме у пациенток с ПЭ достоверно выше по сравнению с физиологической беременностью. Выявлено пороговое значение концентрации ММП-2 при ранней ПЭ, равное – 379 нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 85%), определяющее тактику ведения ПЭ: выше этого показателя развивается стойкая и прогрессирующая ПЭ; ниже – менее тяжелое течение ПЭ. Автор рекомендует использовать ММП -2,-7,-9 в качестве ранних предикторов в I триместре беременности и для прогнозирования поздней ПЭ если отмечается повышение концентраций ММП-2 и ММП-7, а концентрация ММП-9 при этом снижается. При этом, пороговыми значениями, указывающими на высокий риск развития поздней ПЭ являются показатели: для ММП-2 ≥ 102 нг/мл, ММП-7 $\geq 1,5$ нг/мл и ММП-9 ≤ 977 нг/мл (чувствительность более 77%, специфичность более 88%).

Таким образом, в результате проведенного исследования разработана тест-система прогнозирования различных подтипов ПЭ в ранние сроки - 11-13 недель беременности, что может улучшить материнские исходы при ПЭ за счет своевременной профилактики.

В главе **Заключение и обсуждение полученных результатов** представлено краткое содержание работы, сравнительный анализ полученных данных с современными литературными источниками, что имеет теоретический и практический интерес и свидетельствует о научном кругозоре автора и его способности к критическому осмыслению полученных научных результатов.

Диссертация иллюстрирована достаточным количеством наглядных таблиц и рисунков.

Статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как работа выполнена на достаточном материале с применением оптимальных методов анализа.

Научные положения диссертации обоснованы, достоверны, содержат признаки новизны.

Замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Основные положения диссертации отражены в автореферате и в 9 научных опубликованных работах. Материалы диссертации могут быть использованы в педагогическом процессе студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов факультета усовершенствования врачей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Тема представленной диссертационной работы Ибрагимовой С.М. полностью отвечает паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

В рамках диссертационной работы были проанализированы особенности течения беременности, родов и их исходы у женщин, наблюдающихся в женской консультации, и пациенток, госпитализированных в родильный дом при ГБУЗ ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ в период 2017-2019 гг. Для определения концентрации ММП в плазме был использован иммуноферментный анализ. Стоит еще раз отметить, что исследование было проведено в два этапа.

На первом этапе, 61 пациентке, поступившей в родильный дом с диагнозом «Презклампсия» и 31 пациентке с физиологическим течением беременности и родов, проводились общеклинические обследования, а также забор венозной крови для определения концентрации ММП в плазме. На данном этапе были выделены две группы: ранняя ПЭ (до 34 недель беременности) и поздняя ПЭ (после 34 недель беременности). Также в отдельную группу были отобраны пациентки с умеренными проявлениями ПЭ

до 34 недель беременности для оценки ММП-2 в качестве прогностического маркера тяжелого течения ранней ПЭ.

На втором этапе, 310 беременным женщинам в сроке 11-13 недель был проведен забор венозной крови. После завершения беременности, у пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ, были определены концентрации ММП в плазме. Пациентки с физиологическим течением беременности и родов составили контрольную группу. Необходимо отметить, что второй этап исследования был проведен автором для оценки ММП в качестве прогностических биомаркеров риска развития ПЭ.

В соответствии с дизайном работы, автором определены пороговые значения ММП для прогнозирования риска развития ПЭ. Доказано, что оценка состояния пациентки с общеклиническими методами и определения уровня ММП-2 достоверно выявляют риск развития тяжелого течения ранней ПЭ.

Положение диссертации основано на достаточном количестве клинических наблюдений, тщательном анализе собранного материала, комплекса использованных методов исследования, включая общеклиническое обследование, лабораторные методы исследования, а также инструментальные методы исследования. Проведенная статистическая обработка данных не вызывает сомнений.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют цели и задачам.

Достоверность и новизну научных положений, выводов и рекомендаций

Новизна полученных результатов не вызывает сомнений.

Выявлены измененные уровни ММП 2 и 9 типов при развитии ПЭ 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 ПЭ была достоверно выше по сравнению с физиологической беременностью ($p < 0,001$). Автором доказана целесообразность определения концентраций ММП в сроке 11-13 недель беременности с целью прогнозирования риска развития ПЭ. 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%. Определено пороговое значение ММП-2 при умеренной преэклампсии в сроке 22-34 недели беременности для прогнозирования риска развития тяжелого течения. При уровне ММП-2 равном или превышающем значение 379 нг/мл прогнозируется высокий риск развития тяжелого течения ранней ПЭ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значение диссертационной работы Ибрагимовой С.М. для науки и практики очевидно. Диссертант разработал оптимальный алгоритм прогнозирования риска развития ПЭ в сроке 11-13 недель беременности и при симптомах умеренной ПЭ в сроке 22-34 недели риска развития тяжелого течения ранней ПЭ (Патент № 2753463 – Способ прогнозирования тяжести течения ранней ПЭ), что позволяет снизить частоту материнской смертности путем проведения профилактических мероприятий до развития клинических проявлений ПЭ и улучшить перинатальные исходы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ибрагимовой Саият 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 кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«22» 09 2021 г.



Елена Сергеевна Ляшко

Подпись д.м.н., профессора Ляшко Е.С. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Ю. А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, тел: 8 (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru