

О Т З Ы В

официального оппонента заведующего кафедрой акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Тезикова Юрия Владимировича на диссертационную работу Рокотянской Елены Аркадьевны «Патогенетическое обоснование персонифицированной программы ведения беременных женщин при гипертензивных расстройствах», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Тема исследования актуальна в связи с тем, что гипертензивные расстройства у беременных являются одной из значимых причин акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности. До настоящего времени, несмотря на достигнутый высокий уровень ряда медицинских технологий, многие вопросы, посвященные проблеме гипертензивных расстройств, остаются малоизученными, спорными и противоречивыми. В то же время имеется тенденция к значительному увеличению количества беременных, страдающих хронической артериальной гипертензией, в том числе с присоединившейся ПЭ; неуклонно растет число пациенток с ПЭ тяжелой степени. Обращает на себя внимание то, что среди врачебного сообщества сохраняются разрозненные подходы к ведению беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза, приводящие к отсутствию единого понимания данной проблемы. Актуален поиск новых патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии у беременных, современных методов прогнозирования ПЭ, способов дифференциальной диагностики различных гипертензивных расстройств, а также персонифицированного подхода к терапии и тактике ведения пациенток при данной патологии.

Диссертационное исследование посвящено патогенетическому обоснованию и разработке персонифицированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Автор

поставил перед собой сложные задачи по разработке математических моделей для прогнозирования, дифференциальной диагностики, оценки эффективности антигипертензивной терапии при различных формах артериальной гипертензии у беременных. В основу настоящего исследования положен комплексный подход к изучению патогенетических механизмов развития гипертензивных расстройств различного генеза у беременных – проведена оценка ряда генетических полиморфизмов, эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции сосудистого тонуса, комплекса иммунологических показателей клеточной адгезии и хемотаксиса, а также иммуногистохимических маркеров нарушений гемостаза и компенсаторного резерва в плацентах родоразрешенных женщин.

Выделение патогенетических механизмов развития гипертензивных расстройств различного генеза у беременных позволило автору разработать программу ведения беременных женщин, включающую этапы прогнозирования преэклампсии, в том числе у пациенток с хронической артериальной гипертензией; алгоритм дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; персонифицированного выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы, работа является актуальной не только для науки, но и для практического здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна данного исследования очевидна. Автором установлено, что наличие в генотипе женщин негативных полиморфизмов генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, в сочетании с медико-биологическими факторами определяет повышенный риск развития гипертензивных расстройств у беременных. Впервые определено, что гипертензивные расстройства при беременности определяются взаимодействием местных и системных механизмов регуляции сосудистого тонуса, процессов трансмиграции клеток врожденного и адаптивного иммунитета, которые сочетаются с острыми и хроническими нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, зависят от вида артериальной гипертензии и изменяются под влиянием антигипертензивной терапии. Диссертантом показано, что эффективность лечебных мероприятий при

различных гипертензивных расстройствах зависит от особенностей генотипа женщины, исходной активности локальной и системной регуляции тонуса сосудов, иммунологического фона и миграционной активности клеток иммунной системы.

Полученные данные позволили Рокотянской Е.А. разработать персонифицированную программу ведения беременных женщин, включающую этапы прогнозирования ПЭ; алгоритм дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести ПЭ; схемы выбора антигипертензивной терапии и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

Достоверность полученных данных обоснована достаточным объемом клинического, лабораторно-инструментального материала, адекватно проведенной статистической и математической обработкой данных в соответствии с положениями доказательной медицины и не вызывает никаких сомнений. Статистическая обработка данных проводилась с применением параметрических и непараметрических методов и правильным выбором статистических величин, для математического прогнозирования выбран метод логистической регрессии. Количество наблюдений в сравниваемых группах является достаточным для получения статистически значимых результатов.

Приоритет разработанных способов подтвержден 5 патентами РФ на изобретения и 2 свидетельствами о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. На основе полученных данных полностью раскрыты положения, выносимые на защиту. Комплекс современных методов исследования позволил решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты генетических, функциональных, иммунологических, морфологических исследований, позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации,

сформулированные в диссертации, обоснованными.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая значимость научной работы заключается в том, что диссертантом существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенетических механизмах гипертензивных расстройствах различного генеза, проведена оценка влияния антигипертензивной терапии на иммунологические параметры, эластические свойства сосудов и вегетативную регуляцию тонуса сосудистой стенки.

Акушерско-гинекологической практике предложены инструменты математического прогноза развития ПЭ, в том числе, у пациенток с хронической артериальной гипертензией - «Автоматизированная программа для прогнозирования развития ПЭ у беременных женщин» и «Нейросетевая система прогнозирования присоединения ПЭ у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic». Разработаны и предложены дополнительные дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств различного генеза, получено несколько патентов на изобретения; прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести, критерии выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней ПЭ.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ИВ НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Предложенные практические рекомендации применяются в акушерской клинике, женской консультации №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 197 отечественных и 353 зарубежных источника, изложена на 484 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 60

таблицами, 65 рисунками и 5 схемами. Работа написана хорошим научным языком и имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

Введение написано кратко, логично убеждая в необходимости данного научного исследования. Цель исследования сформулирована четко. В соответствии с поставленной целью определены 7 задач, призванных полностью раскрыть тему диссертации.

В I главе «Обзор литературы» приведены современные сведения о медико-биологических факторах риска развития ПЭ, патогенетических аспектах прогнозирования ПЭ и дифференциальной диагностики различных гипертензивных расстройств у беременных. Представлены мировые и отечественные данные об особенностях эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции сосудистого тонуса при гипертензивных расстройствах различного генеза в период беременности, раскрыты иммунологические и патоморфологические аспекты патогенеза данного осложнения гестации. Отдельный раздел посвящен современным подходам к антигипертензивной терапии и выбору тактики ведения беременных с различными видами гипертензивных расстройств. Рокотянской Е.А. делается вывод, что, несмотря на активную научно-исследовательскую работу по изучению проблемы гипертензивных расстройств у беременных, данное направление далеко от своего окончательного решения, что диктует необходимость продолжения углубленных комплексных исследований с использованием современной методической базы. Глава читается с большим интересом, написана хорошим литературным языком.

II глава «Материалы и методы исследования» дает ясное понимание дизайна исследования, используемых методов исследования, в том числе статистических. Методы исследования и статистической обработки данных современны, стандартизованы, имеют высокую диагностическую ценность, что обеспечивает достоверность полученных автором результатов.

III глава содержит подробную клиническую характеристику групп сравнения, исходы беременности и состояние детей при рождении. Особый интерес представляет раздел, в котором освещены особенности течения существовавшей ранее артериальной гипертензии и ПЭ у беременных женщин. Все данные приведены в подробных таблицах, с расчетом относительного риска и доверительного интервала.

Последующие главы, посвященные собственным исследованиям (главы IV, V, VI), содержат детальный анализ результатов проведенных

молекулярно-генетических, функциональных, иммунологических, морфологических методов исследования. Автором последовательно доказана роль отдельных полиморфных вариантов генов в развитии гипертензивных расстройств различного генеза. Раскрыты особенности эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции сосудистого тонуса при хронической артериальной гипертензии и ПЭ. Приведенные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о том, что повышение тонуса симпатической нервной системы напрямую сопряжено с увеличенной жесткостью стенки артерий у беременных с хронической артериальной гипертензией независимо от присоединения ПЭ. Подробный анализ иммунологических показателей доказывает разнонаправленные изменения иммунологического фона при гипертензивных расстройствах различного генеза, автором приведены как общие, так и характерные для каждой нозологической формы особенности в относительном содержании моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови, экспрессирующих молекулы ранних и поздних этапов адгезии, проведена детальная оценка параметров хемотаксиса. Подробно отражены патоморфологические и иммуногистохимические особенности плацент родоразрешенных женщин. Доказана роль антикоагуляционного белка аннексина V в предотвращении нарушений материнского и плодового кровообращения при гипертензивных расстройствах у беременных женщин; показана динамика иммуногистохимических маркеров компенсаторных процессов в плаценте.

Особый интерес вызывает сравнительный анализ особенностей клинической картины, генотипа, эластических свойств артериальных сосудов, вегетативной регуляции сосудистого тонуса и иммунологических показателей в венозной крови при различных схемах антигипертензивной терапии и при различной тактике ведения пациенток с ПЭ. Автором проведена комплексная оценка влияния антигипертензивной терапии на спектр изучаемых параметров при различных видах гипертензивных расстройств: при всех видах гипертензивных расстройств отмечено снижение жесткости артерий мышечного типа и уменьшение адгезивных свойств к компонентам экстрацеллюлярного матрикса моноцитов; при каждом виде гипертензии отмечены характерные особенности изменений изученных параметров.

Завершаются собственные исследования подробным поэтапным математическим расчетом формул логистической регрессии, результатами одномерного статистического анализа, определением прогностических и

дифференциально-диагностических критериев при помощи ROC-анализа с расчетом площади под кривой, а также данными многомерного математического анализа с пошаговым включением полученных критериев в формулы и получением моделей с наилучшими операционными характеристиками. Автором приведены факторы риска развития ПЭ, в том числе у пациенток, страдающих хронической артериальной гипертензией; представлен подробный анализ медико-биологических и молекулярно-генетических предикторов ПЭ, позволивших разработать «Автоматизированную программу для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин» и «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией». Особый интерес вызывает описание разработки «Нейросетевой системы прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic», основанной на использовании технологии искусственного интеллекта.

Украшением диссертации являются наглядные схемы каждого этапа разработанной программы персонафицированного ведения пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности.

В последней VII главе приводится обсуждение всех полученных результатов исследования, сравнение их с существующими данными. Автором подробно рассматриваются механизмы патогенеза гипертензивных расстройств различного генеза у беременных женщин с учетом полученных результатов, представляется графическая схема его звеньев. В финале главы дается подробное поэтапное описание программы персонафицированного ведения пациенток с гипертензивными расстройствами при беременности, что является логичным завершением работы.

Детальный анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили Рокотянской Е.А. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов. Выводы и практические рекомендации автора логически вытекают из результатов исследования, отражают весь спектр поставленных задач.

Основные результаты исследований по теме диссертации были представлены на научно-практических конференциях, международных конгрессах различного уровня. Результаты диссертации полно опубликованы в 56 печатных работах, из них 27 - в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки

Российской Федерации, в том числе получено 5 патентов на изобретение и 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Принципиальных замечаний по работе нет. Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту уточняющий вопрос:

- Хотелось бы уточнить Вашу точку зрения на значение при выборе акушерской тактики моделей прогнозирования эффективности лечения умеренной и ранней тяжелой преэклампсии, основанных на определении нейтрофилов и лимфоцитов с мембранными рецепторами хемотаксиса, вегетативного обеспечения и показателя протеинурии. Рассчитываемые критерии следует рассматривать в качестве основных или дополнительных к комплексному обследованию беременной при решении вопроса о пролонгировании или прерывании беременности. При этом следует учитывать и чувствительность методов 66-70% - достаточно высокую, однако, треть результатов обследования по информативности может выпадать из предлагаемой тактики ?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

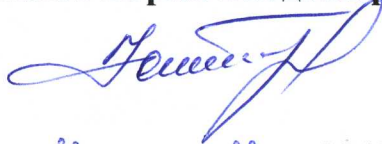
Заключение

Диссертация Рокотянской Елены Аркадьевны на тему «Патогенетическое обоснование персонифицированной программы ведения беременных женщин при гипертензивных расстройствах» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение научно-практической проблемы по патогенетическому обоснованию разработанной персонифицированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами, включающей этапы высокоинформативного прогнозирования преэклампсии, дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии, критерии контроля антигипертензивной терапии и выбора акушерской тактики. Работа полностью соответствует п. 9

«Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (в ред. Постановления правительства РФ от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор Тезиков Юрий Владимирович

14.01.01 - Акушерство и гинекология


« 12 » 11 2019 г.

443099, Россия, г. Самара
ул. Чапаевская, 89, ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России
тел.: (846) 332-16-34 E-mail: info@samsmu.ru

