

О Т З Ы В

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Гурьевой Веры Маратовны
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

Гипертензивные расстройства у беременных являются одной из актуальных проблем современного акушерства. В последнее время значительно увеличилось количество беременных, страдающих хронической артериальной гипертензией, что связано с повышением среднего возраста рожениц. Преэклампсия по-прежнему остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Так, в Российской Федерации частота умеренной преэклампсии за последний год составила 1,91% случаев, тяжелой преэклампсии – 0,34%, эклампсии – 0,04%. По данным ВОЗ гипертензивные расстройства встречаются у 4-8% беременных, при этом тяжелая ПЭ диагностируется приблизительно у 5 из 1000 беременных, а эклампсия – у 5 из 10000 беременных. Вопросы патогенеза, прогнозирования, дифференциальной диагностики, терапии и тактики ведения пациенток при гипертензивных расстройствах у беременных до сих пор остаются не до конца изученными.

В настоящее время существует несколько теорий патогенеза гипертензивных расстройств при беременности, однако не вызывает сомнений многофакторность данных механизмов. Имеются сведения о значении генетических предикторов, медико-биологических факторов риска в развитии артериальной гипертензии во время гестации, но данные достаточно разноречивы. Общеизвестным механизмом развития

гипертензивного синдрома является увеличение жесткости сосудистой стенки, изменения вегетативной регуляции тонуса сосудов. Однако не уточняется характер данных нарушений при гипертензивных расстройствах различного генеза, не проанализирована зависимость параметров от вида терапии, нет данных о влиянии лечебных мероприятий на свойства сосудистой стенки. Известно, что в основе различных гипертензивных расстройств лежат нарушение иммунных процессов в организме и эндотелиальная дисфункция. Остаются не раскрытыми до конца особенности иммунологического статуса при различных видах гипертензивных расстройств у беременных, в том числе на фоне антигипертензивной терапии.

Выявление патогенетических детерминант данного осложнения беременности позволит расширить представления о механизмах его развития, что определит новые подходы к прогнозированию преэклампсии, дифференциальной диагностике гипертензивных расстройств различного генеза, выбору схемы лечения и тактики ведения данной категории пациенток.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Все научные исследования и выводы являются вполне обоснованными, вытекающими из содержания работы, основаны на достаточном количестве наблюдений беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Стратификация и рандомизация на группы выполнена грамотно. Группы пациенток репрезентативны и сопоставимы.

Методы исследования, использованные в диссертационной работе (клинические наблюдения, генетические, функциональные, иммунологические, морфологические), современны и информативны.

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований. Таким образом, контингент обследованных пациенток, современные комплексные методы исследования позволили решить

поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Достаточный объем проведенных исследований и корректное использование методов статистической обработки позволило автору получить достоверные результаты.

Достоверность и новизна исследования

Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций очевидна, так как исследование основано на достаточном фактическом материале, обработанном современными статистическими методами. Автором представлено новое решение актуальной проблемы в современном акушерстве, а именно разработка и обоснование персонифицированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза для улучшения исходов у матери и плода.

Новизна данного исследования заключается в том, что в настоящей работе с использованием технологии искусственного интеллекта определена прогностическая значимость клинико-anamnestических факторов в развитии преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, установлен комплекс наиболее значимых преморбидных факторов в прогнозировании преэклампсии.

Автором выявлены молекулярно-генетические предикторы гипертензивных расстройств у женщин: сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675 G/A ассоциируется с высоким риском развития хронической артериальной гипертензии; аллелей *NOS3* (-786)T/C и *NOS3* (-786)C, а также совокупности аллелей *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894G/T - с преэклампсией; наличие в генотипе аллелей *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T, как по отдельности, так и в сочетании, является фактором риска развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

В ходе исследования диссертантом было установлено, что гипертензивные расстройства у беременных ассоциируются с

воспалительной реакцией, сочетающейся с повышением содержания в периферической крови MCP-1и Fractalkine и свойств плотной адгезии нейтрофилов к эндотелию, с нарушением регуляции, ограничивающей развитие воспаления действием регуляторных Т-лимфоцитов, а при наличии преэклампсии дополнительно усугубляющейся повышенной продукцией RANTES.

Впервые автором было показано, что при всех гипертензивных расстройствах у беременных повышена жесткость артерий мышечного и эластического типов; при наличии у женщины хронической артериальной гипертензии, независимо от наличия преэклампсии, в вегетативной регуляции сосудистого тонуса доминирует активность симпатического отдела, а при преэклампсии - парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В ходе исследования автором впервые была показана взаимосвязь между параметрами трансмиграционной активности моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови и эластическими свойствами сосудистой стенки артерий мышечного и эластического типов, зависящая от генеза гипертензивных расстройств.

Диссертантом впервые определена роль плацентарного антикоагуляционного белка аннексина V и иммуногистохимического маркера компенсаторного резерва плаценты эритропоэтина в морфогенезе нарушений микроциркуляции в плацентах женщин с различными гипертензивными расстройствами.

В ходе исследования впервые определены диагностические критерии преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией - относительное содержание в периферической крови CD49b+ нейтрофилов и CD11b+ лимфоцитов; и преэклампсии тяжелой степени - содержание CD62L+ нейтрофилов в венозной крови и индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в плаценте.

Диссертантом установлено влияние антигипертензивной терапии на эластичность сосудистой стенки артерий мышечного типа, активность симпатического отдела ВНС, иммунологические параметры: при всех видах гипертензивных расстройств снижаются жесткость сосудистой стенки и адгезивные свойства моноцитов; при хронической артериальной гипертензии и умеренной преэклампсии - достигается вегетативное равновесие и снижается миграционная активность нейтрофилов.

Автором показано, что выбор схемы антигипертензивной терапии при различных гипертензивных расстройствах у беременных зависит от особенностей генотипа, эластических свойств артерий, активности симпатического отдела ВНС, относительного содержания CD49b+ лимфоцитов, CCR2+ моноцитов в венозной крови, уровня IL-8 в сыворотке крови.

Впервые определено, что исходно повышенная жесткость сосудистой стенки артерий эластического типа, выраженная симпатикотония и максимальные усиленные исходные адгезивные свойства нейтрофилов и их рецепция MCP-1 являются прогностическими критериями отсутствия эффекта от лечения преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии. Выбор выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ассоциируется с исходно повышенными показателями относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической венозной крови.

Автором установлены прогностические критерии эффективности лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией - относительное содержание CCR2+ нейтрофилов в венозной крови и уровень среднего артериального давления, определенные при поступлении в стационар.

Полученные данные позволили разработать программу ведения беременных женщин, включающую этапы прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритм

дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; персонализированного выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные результаты, несомненно, представляют научный и практический интерес. Существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенезе гипертензивных расстройствах различного генеза. Акушерско-гинекологической практике предложены новые способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе, у пациенток с хронической артериальной гипертензией (свидетельства о государственной регистрации на программы для ЭВМ № 2018612460 от 16.02.2018 г. и № 2019613074), дополнительные дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств различного генеза (патенты на изобретения № 2561060, № 2652447, № 2587781 и № 2682251), прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести (заявка на изобретение № 2019117007), критерии выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней преэклампсией.

Полученные практические рекомендации внедрены в работу акушерской клиники, женской консультации №1 ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. 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; представлены в учебном пособии для ординаторов и врачей «Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики гипертензивных расстройств во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (Иваново, 2017).

Основные результаты исследований по теме диссертации были представлены на научно-практических конференциях, международных конгрессах различного уровня. По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, из них 27 - в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), в том числе получено 5 патентов на изобретение и 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация Рокотянской Е.А. написана по традиционному плану, изложена на 484 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 550 литературных источников. Работа написана хорошим научным языком и имеет четкую структурную и логическую последовательность в изложении материала.

В диссертационной работе представлены обоснование актуальности темы, четкая формулировка цели и задачи диссертации, данные о научной новизне и практическом значении работы, положения, выносимых на защиту, о внедрении результатов в практику и публикациях по теме диссертации.

Рокотянской Е.А. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинических, молекулярно-генетических, функциональных, иммунологических, морфологических методов исследования. Соискатель существенно дополняет фундаментальные представления о патогенезе гипертензивных расстройств различного генеза. Полученные результаты позволяют предложить новые способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе, у пациенток с хронической артериальной гипертензией. Автор разрабатывает дополнительные дифференциально-

диагностические критерии гипертензивных расстройств различного генеза у беременных, а также прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести. Особый интерес представляют выявленные критерии выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней преэклампсией. Результаты работы убедительно демонстрируют целесообразность персонифицированного подхода к ведению беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили Рокотянской Е.А. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации и соответствует теме исследования. Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. По существу, замечаний нет.

В ходе ознакомления с диссертацией Рокотянской Елены Аркадьевны возникли следующие вопросы:

Существует ли взаимосвязь между гипертензивными осложнениями беременности (хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия) и нарушениями углеводного обмена (гестационным и прегестационным сахарным диабетом), в том числе и по материалам Вашей диссертации?

Заключение

Таким образом, 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 выявлению фундаментальных представлений о патогенезе гипертензивных расстройств различного генеза и разработке персонифицированной программы ведения пациенток, состоящей из этапов прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритма дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения беременных женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

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 автор Рокотянская Елена Аркадьевна, достойна присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 - "Акушерство и гинекология".

Официальный оппонент
ведущий научный сотрудник акушерского
физиологического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
доктор медицинских наук
14.01.01 – Акушерство и гинекология

Гурьева Вера Маратовна

Подпись д.м.н. Гурьевой В.М. заверяю
Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ»
доктор медицинских наук.....Никольская Ирина Георгиевна



101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а,

E-mail: ymomoniiag@yandex.ru; guzmoniiag@gmail.com

Телефон: +7 (495) 625-08-52

31.10.2019