

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава России,
академик РАН, д.м.н., профессор



Г.Т. Сухих

10
_____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Рокотянской Елены Аркадьевны на тему «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 выполненной работы

В настоящее время проблема гипертензивных расстройств среди значимых осложнений беременности не теряет своей актуальности, привлекая пристальное внимание акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и других специалистов. В последние годы широко распространены хронические формы АГ, преэклампсия по-прежнему остается одной из причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В Российской Федерации распространенность ПЭ средней тяжести за последний год составила 1,91% случаев, тяжелой ПЭ – 0,34%, эклампсии – 0,04%. По данным ВОЗ гипертензивный синдром встречается у 4-8% беременных, при этом тяжелая ПЭ диагностируется приблизительно у 5 из 1000 беременных, а эклампсия – у 5 из 10000 беременных. Несмотря на пристальное внимание ученых всего мира к данной проблеме, остаются до конца нерешенными вопросы патогенеза, прогнозирования,

дифференциальной диагностики, терапии и тактики ведения пациенток при данной патологии.

Гипертензивные расстройства являются многофакторной патологией, в реализации которой участвуют молекулярно-генетические предикторы и медико-биологические факторы, однако проблема далека от окончательного решения. Особенности состояния сосудистой стенки, иммунной системы при различных видах гипертензивных нарушений стали предметом пристального изучения многих исследователей. Выявление патогенетических детерминант данного осложнения беременности позволит расширить наши 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.

Диссертационная работа Рокотянской Елены Аркадьевны посвящена актуальной проблеме современного акушерства, имеет большую теоретическую и практическую значимость, обусловленную необходимостью применения персонифицированного подхода к ведению беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза для улучшения исходов у матери и плода.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Рокотянской Е.А. обусловлена четко поставленной целью, полностью соответствующей названию и содержанию диссертации, адекватными по отношению к цели задачами, полноценной и современной программой обследования пациенток и статистическими методами исследования с использованием вариационного, регрессионного, ROC-анализов, искусственного интеллекта, что обеспечило получение достоверных результатов и выводов.

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной клинической группе пациенток: в исследование включено 562 женщины в сроках беременности 22 - 36 недель, из них 457 пациенток с гипертензивными расстройствами различного генеза. Автором корректно проведена рандомизация пациенток по группам исследования. Однородный состав групп, репрезентативность по независимым характеристикам, достаточное количество пациенток в каждой группе обеспечили автору получение достоверных результатов исследования.

При выполнении работы автором были использованы современные высокоинформативные стандартизированные клинические, молекулярно-генетические, функциональные, иммунологические, морфологические и статистические методы исследования, позволившие решить поставленные задачи на высоком методологическом уровне и получить достоверные выводы. Положения, выносимые на защиту, обоснованы.

Диссертационная работа хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками, схемами, что подтверждает достоверность проведенных исследований.

Научная новизна, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций исследования

С использованием технологии искусственного интеллекта – нейронной сети – автором определена прогностическая значимость клиничко-анамнестических факторов в развитии преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. На основании большого клинического материала автором установлен комплекс наиболее значимых преморбидных факторов в прогнозировании преэклампсии.

Проведение дифференцированного анализа молекулярно-генетических предикторов гипертензивных нарушений у женщин позволило установить, что 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-1 и 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 показано, что при всех видах гипертензивных расстройств у беременных повышена жесткость артерий мышечного и эластического типов, наиболее выраженная при хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией. При наличии у женщины ранее существовавшей 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 диссертантом 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. Изменения эластичности сосудистой стенки при ранее существовавшей артериальной гипертензии связаны с параметрами адгезии и рецепции хемокинов лимфоцитами и нейтрофилами, а при гипертензии, специфичной для беременности – с адгезивными свойствами нейтрофилов и продукцией провоспалительных цитокинов IL-8 и RANTES.

Автором определена роль плацентарного антикоагуляционного белка аннексина V и иммуногистохимического маркера компенсаторного резерва плаценты эритропоэтина в морфогенезе нарушений микроциркуляции в плацентах женщин с гипертензивными расстройствами. Показано, что снижение экспрессии аннексина V при преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией, и эритропоэтина при тяжелой преэклампсии сопровождается нарушениями маточно-плацентарного кровообращения и приводит к развитию суб-и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Увеличение индекса экспрессии аннексина V при хронической артериальной гипертензии и эритропоэтина при умеренной преэклампсии в сочетании с повышением компенсаторного потенциала плацент ассоциируется с развитием плацентарной недостаточности в стадии компенсации и обеспечивает более благоприятный исход беременности для матери и плода.

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.

Впервые 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.

Впервые 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.

На основании полученных результатов впервые разработана программа ведения беременных женщин, включающая этапы прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией. Разработана программа персонифицированного ведения беременных пациенток, состоящая 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.

Объем выборки является достаточным для получения достоверных результатов.

Цель и задачи, поставленные автором, реализованы полностью. Выводы изложены в соответствии с поставленными задачами. Сформулированные рекомендации логично вытекают из выводов.

Значимость для науки полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе Рокотянской Е.А. результаты позволяют существенно дополнить и расширить фундаментальные представления о патогенезе гипертензивных расстройств различного генеза, предлагают акушерско-гинекологической практике новые способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе, у пациенток с хронической артериальной гипертензией, дополнительные дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств различного генеза, прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести, 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией, диагностики присоединения преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией, тяжелой преэклампсии, прошедшие предрегистрационные испытания в клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, предлагаемую программу персонифицированного ведения беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза рекомендуются к широкому внедрению в работу женских консультаций и акушерских стационаров Российской Федерации. Результаты исследования необходимо включать в образовательные программы образовательных учреждений

высшего и дополнительного образования, подготавливающих специалистов по профилю «акушерство и гинекология».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, 27 из числа которых в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки России), получено 5 патентов на изобретение и 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. Результаты доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах.

Автореферат Рокотянской Е.А. полностью отражает диссертационную работу и соответствует ее основным положениям.

Заключение

Таким образом, диссертация Рокотянской Елены Аркадьевны на тему "Патогенетическое обоснование персонифицированной программы ведения беременных женщин при гипертензивных расстройствах" является законченным научным исследованием, в котором содержится новое решение научно-практической проблемы по выявлению новых фундаментальных представлений о патогенезе гипертензивных расстройств различного генеза и разработке персонифицированной программы ведения пациенток, состоящая 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 порядке присуждения ученых степеней», утвержденного 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.

Настоящий отзыв подготовлен заместителем директора по научной работе института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России доктором медицинских наук, профессором Ходжаевой Зульфией Сагдуллаевной.

Отзыв обсужден на Ученом совете федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «24» октября 2019 г., протокол № 12.

Заместитель директора
по научной работе
института акушерства
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна

117997, г. Москва
ул. Академика Опарина, д.4
e-mail: secretariat@oparina4.ru
Телефон: 8(495)438-85-07

Подпись д.м.н., профессора З.С. Ходжаевой заверяю
Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова»
Минздрава России, кандидат
медицинских наук, доцент




Павлов Станислав Владиславович