

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**Заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук  
профессора Ковальчука Виталия Владимировича  
на диссертационную работу Кондратюка Ивана Васильевича  
«Мозговой нейротрофический фактор и психоэмоциональные нарушения  
при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами»,  
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальностям:**

**3.1.24. Неврология, 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)**

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность избранной темы обусловлена прежде всего достаточно широкой распространенностью психоэмоциональных и когнитивных нарушений, проявляющихся во время осложненной гипертензивными расстройствами беременности.

Хорошо известно, что повышение артериального давления в общей популяции в среднем возрасте ассоциируется с развитием когнитивных нарушений вплоть до деменции в пожилом возрасте. Однако при беременности распространенность когнитивных и психоэмоциональных нарушений уже в молодом возрасте достаточно высока.

И, несомненно, данная проблема представляет собой не только медицинскую, но и медико-социальную проблему, поскольку последствия гипертензивных осложнений при беременности способствуют существенному увеличению продолжительности госпитализации и соответственно стоимости проводимого лечения, а также негативному влиянию на качество жизни пациенток.

Если в основе когнитивной дисфункции и эмоциональных нарушений при гипертензивной лейкоэнцефалопатии, не связанной с беременностью, лежит корково-подкорковое разобщение в связи с микроциркуляторными нарушениями в перивентрикулярном белом веществе головного мозга, то при беременности механизм развития когнитивных и эмоциональных нарушений тесно связан с гормональным дисбалансом эстрогена и прогестерона.

Важным патогенетическим механизмом развития различных расстройств при гипертензивных расстройствах у беременных является эндотелиальная



дисфункция с нарушением ангиогенеза плаценты и активацией свертывающей системы крови. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в данной ситуации, вызывает гипоксические и ишемические повреждения центральной нервной системы, чему, к сожалению, в практике специалисты не уделяют должное внимание, прежде всего в силу недостаточной изученности данной проблемы и путей ее решения.

Кроме того, существенный интерес при ведении данной категории пациенток представляют вопросы особенностей активации, стимуляции синтеза и механизмов действия нейротрофических факторов, поскольку, известно, что они оказывают трофическое и пластическое влияние на нервную систему, и прежде всего на стратегически важные с точки зрения влияния на состояние когнитивных функций структуры головного мозга. И, говоря о методах терапии пациентов с когнитивными расстройствами, мы говорим, что нам нужны препараты, которые в значительной степени повышают концентрацию нейротрофических факторов роста и прежде всего BDNF. Но, как мы знаем, все хорошо в меру. А как повлияет сверхизбыточное содержание нейротрофических факторов, что, возможно при определенных осложнениях беременности, на ткани головного мозга. Специалисты задаются данным вопросом, но четкого аргументированного научно обоснованного ответа на этот вопрос не получали.

Несмотря на практическую важность данного механизма, ранее его особенности у пациенток с гипертензивными расстройствами, возникшими на фоне беременности, не изучались.

Все вышесказанное убедительно свидетельствует о том, что диссертационная работа Ивана Васильевича Кондратюка является актуальным исследованием как для научной, так и для практической деятельности.

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

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, научно обоснованы и аргументированы.

Достоверность исследования и обоснованность выводов определяется достаточным числом включенных в исследование пациентов, комплексным их клинико-лабораторным и инструментальным обследованием, анализом результатов реабилитации с использованием современных валидизированных методов анализа и исследования, а также полноценной и адекватной статистической обработкой данных.

Диссертантом четко определены критерии включения и исключения пациентов в исследование, что позволило однозначно интерпретировать полученные результаты.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам.



Клинико-лабораторное обследование и шкальная оценка проведены при личном участии автора и грамотно им интерпретированы, что позволило диссертанту получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы, соответствующие основным задачам работы.

Научные положения, отраженные в работе, подтверждены результатами собственных наблюдений, соотносящимися с данными научной литературы.

В своем исследовании автор соблюдает принципы научной преемственности, согласованности полученных в ходе проведения исследования результатов с основными известными теоретическими положениями, а также принципы комплексности и системности, что также подтверждает обоснованность результатов проведенного исследования.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В представленной диссертационной работе присутствует необходимая для решения актуальной задачи неврологии и акушерства степень научной новизны, которая заключается в том, что автором впервые статистически значимо показан более высокий уровень распространённости депрессии, реактивной тревожности, а также когнитивного дефицита у беременных женщин с гипертензивными расстройствами нежели у здоровых беременных и вовсе небеременных женщин.

Новизну исследованию, причем, крайне важную с практической точки зрения, несомненно, придает впервые выявленная автором корреляция между повышением уровня мозгового нейротрофического фактора BDNF в сыворотке крови беременных женщин и гипертензивными расстройствами, что также ассоциируется и со снижением когнитивных функций.

Научная новизна исследования также заключается в убедительной демонстрации автором статистически значимой взаимосвязи количественного повышения содержания фактора BDNF в сыворотке крови беременных с развитием гипертензивных расстройств в виде тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома, что выявлено впервые. Также показана ассоциация степени тяжести данных состояний с определенной концентрацией BDNF.

Автором зарегистрирован патент на изобретение, свидетельствующее о том, что высокий уровень нейротрофического фактора в сыворотке крови является ранним маркером развития тяжелой преэклампсии.

Результаты исследования позволили автору установить верхнюю границу нормы концентрации нейротрофина BDNF, при превышении которой возникает высокий риск развития тяжелых осложнений преэклампсии.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертация И.В. Кондратюка имеет очевидную теоретическую и практическую значимость.



В ходе проведения настоящего исследования автором показана необходимость тестирования нейропсихологического статуса в совокупности с определением уровня мозгового нейротрофического фактора в периферической крови для ранней диагностики у беременных женщин когнитивных и эмоциональных нарушений и их своевременной коррекции, что будет способствовать оптимизации диагностики и улучшению эффективности лечения данного контингента больных.

Предложенный автором исследования метод прогнозирования тяжелых гипертензивных осложнений во время беременности позволит принимать заблаговременные меры по профилактике и лечению рассматриваемых осложнений и соответственно понизить уровень инвалидизации и смертности при данных осложнениях.

Например, повышение уровня BDNF более 11,1 нг/мл, согласно результатам исследования, свидетельствует о развитии тяжелых осложнений преэклампсии, таких как HELLP-синдром, что требует экстренного родоразрешения и проведения интенсивной терапии.

Практическая ценность рецензируемой работы определяется возможностью внедрения результатов работы в практику амбулаторного и стационарного звена акушерской и неврологической медицинской помощи, в работу акушеров-гинекологов и неврологов, а также лабораторной службы, что, безусловно, будет способствовать и совершенствованию диагностики и профилактики рассматриваемых сегодня нарушений и расстройств, и повышению эффективности терапии пациенток рассматриваемой категории.

### **Общая характеристика работы**

Объем и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и 47 рисунков.

Структура диссертации традиционна и включает в себя введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 225 источников, из которых 118 работ отечественных авторов и 107 – зарубежных.

**Во введении** автор обосновывает актуальность работы, формулирует цель и задачи исследования, определяет научную новизну и практическую значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту, указывает внедрение результатов исследования в практическую деятельность.

**В обзоре литературы** автор приводит современные статистические данные об особенностях гипертензивных, когнитивных и эмоциональных



расстройств при беременности, описывает изученные к настоящему моменту диагностические возможности, подробно разбирает современные взгляды на патогенез заболевания, роль нейропластичности в патогенезе гипертензивных, эмоциональных и когнитивных расстройств, а также роль нейротрофических факторов в нейрогенезе.

**Во второй главе** автор подробно описывает методы исследования, приводит критерии включения и исключения пациентов.

Наглядно и информативно представлен тщательно продуманный дизайн исследования.

Подробно и доступно описаны методы клинического (как неврологического, так и акушерского), лабораторного и инструментального обследования с применением грамотно подобранных автором валидизированных шкал и тестов, а также представлены критерии оценки результатов данных диагностических исследований.

Также в данной главе представлено описание использованных методов статистической обработки и анализа полученных данных.

**В третьей и четвертой главах** приведены результаты собственных исследований, включающие данные оценки эмоциональной и когнитивной сфер при протекании беременности с гипертензивными осложнениями и без таковых.

Автором выявлена статистически значимая закономерность развития выраженных психоэмоциональных расстройств, таких как депрессия, реактивная и личностная тревожность, а также когнитивного дефицита у беременных женщин с гипертензивными расстройствами по сравнению со здоровыми беременными и группой контроля.

Следующий достаточно важный результат исследования – при развитии преэклампсии и ее тяжелого осложнения – HELLP-синдрома – распространенность и выраженность психоэмоциональных и когнитивных расстройств еще более возрастает.

Отдельного внимания заслуживают полученные автором статистически значимые данные о повышении концентрации BDNF в плазме крови у женщин с преэклампсией по сравнению со здоровыми беременными и небеременными женщинами.

Данные результаты свидетельствуют о диагностической ценности определения количественного уровня BDNF в плане ранней диагностики преэклампсии и ее осложнений.

Также результаты исследования позволили автору сделать важный с практической точки зрения вывод о корреляции уровня BDNF с тяжестью клинического течения преэклампсии и клинико-лабораторными показателями.

Так, в группе пациенток с гипертензивными расстройствами была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь уровня



нейтрофического фактора роста BDNF с уровнем билирубина, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, а также АПТВ.

Особое украшение работе как с точки зрения оригинальности, так и с точки зрения практической значимости, несомненно, придает выявленный автором факт повышения выше определенной границы уровня BDNF при развитии когнитивных расстройств.

Мало того, что данные результаты демонстрируют диагностическую ценность определения количественного уровня BDNF в сыворотке крови с целью ранней диагностики когнитивных нарушений, они еще в определенной степени несколько меняют наши представления об особенностях влияния нейротрофических факторов роста на состояние когнитивных функций, и приводят нас к мысли о необходимости более тщательного и дифференцированного подхода к выбору препаратов, влияющих на активацию и синтез данных факторов.

Осмысление полученных в настоящем исследовании результатов дает нам богатую почву для углубления и расширения наших представлений о патогенетических механизмах формирования когнитивных и эмоциональных нарушений.

Анализируя результаты исследования, автор приходит к выводу, что, находясь в материнском кровотоке, нейротрофины сыворотки крови, являясь маркерами эндотелиальной дисфункции, могут быть вовлечены в патогенез не только гипертензивных расстройств, но и психоэмоциональных и когнитивных нарушений.

Нельзя обойти вниманием еще одно достаточно оригинальное и важное с практической точки зрения направление исследования И.В. Кондратюка, а именно: проведение ROC-анализа с целью определения предиктивной значимости биохимических маркеров.

Как известно, ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) является полезным классическим алгоритмом для решения вопросов классификации и определения предсказательной способности тестов. Данный метод позволяет объективно оценить диагностическую значимость тестирования, провести сравнительную оценку нескольких тестов, в том числе и разнородных, определить индивидуальные критерии каждого интерпретатора.

И, согласно результатам исследования, при значении нейротрофического фактора мозга BDNF, равном или выше 16,3 нг/мл, у беременных женщин с гипертензивными расстройствами диагностируются когнитивные нарушения.

Известно, насколько важна своевременная терапия пациентов с когнитивными расстройствами на самых ранних стадиях их развития. В то же время, к сожалению, крайне редко выявляются когнитивные нарушения на начальной стадии их развития, что в дальнейшем затрудняет проведение эффективной терапии. Отныне мы располагаем надежным диагностическим



критерием ранних когнитивных расстройств, что, несомненно, будет способствовать более эффективной терапии.

Следующий крайне важный с практической точки зрения результат, изучения, проведенного, согласно ROC-анализу заключается в том, что повышение уровня BDNF более 11,1 нг/мл свидетельствует, как мы уже подчеркивали, о развитии тяжелых осложнений преэклампсии, требующих экстренного родоразрешения и проведения интенсивной терапии.

**В заключении** автор проводит обобщение и обсуждение полученных результатов, а также сравнение их с литературными данными.

**Выводы и практические рекомендации** соответствуют поставленным цели и задачам и логично и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Основные положения, изложенные в диссертации, были доложены диссертантом на различных региональных и всероссийских с международным участием научно-практических конференциях и получили одобрение ведущих специалистов.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в 6-ти печатных работах, в том числе в 4-х статьях в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Автором получены два патента на изобретение Российской Федерации, а также приоритетная справка к патенту на изобретение:

- патент «Способ прогнозирования развития критических состояний у женщин в родах и послеродовом периоде» № 2017114457 от 15.03.2018
- патент «Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии» № 2020133591 от 28.01.2021
- приоритетная справка № 2022117424 от 27.06.2022 к патенту на изобретение «Способ диагностики когнитивных нарушений у беременных женщин с гипертензивными расстройствами».

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат написан в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, и полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Автореферат отражает все необходимые разделы диссертационной работы.

Представленная на рассмотрение диссертационная работа написана хорошим литературным языком. Однако в ходе ознакомления с диссертацией обнаружены некоторые стилистические погрешности и неточности, не влияющие на научную ценность представленного оригинального исследования.



Принципиальные замечания по диссертации отсутствуют, однако при ознакомлении с работой возникли следующие дискуссионные вопросы. И все мои вопросы так или иначе связаны с BDNF.

1. Мы знаем большое количество нейротрофических факторов, представляющих собой внушительную группу полипептидов, которые играют ключевую роль в развитии и сохранении структур как центральной, так и периферической нервной системы. В настоящее время известно около 200 подобных полипептидов, составляющих восемь семейств. Почему Вы выбрали для изучения именно нейротрофический фактор BDNF?

2. С одной стороны, анализируя результаты исследования, Вы приходите к выводу, что, находясь в материнском кровотоке, нейротрофины могут быть вовлечены в патогенез не только гипертензивных расстройств, но и когнитивных нарушений.

С другой стороны, при профилактике и терапии когнитивных нарушений мы всегда стремимся оказать благоприятное влияние именно на те структуры головного мозга, которые ответственны за состояние когнитивных функций, например, и, вероятно, прежде всего, на черную субстанцию. Как мы можем это сделать? Как раз, повышая уровень BDNF, поскольку непосредственной мишенью для деятельности BDNF являются клетки черной субстанции.

Учитывая Ваше заключение о вовлечении BDNF в патогенез развития когнитивных расстройств, что, безусловно, очень интересно и крайне важно, поясните, пожалуйста, какова, на Ваш взгляд, причинно-следственная связь обнаруженной Вами закономерности, иными словами, Вы рассматриваете повышение концентрации BDNF как непосредственный ответ, как непосредственную реакцию на когнитивный дефицит и другие описываемые Вами нарушения или, возможно, как косвенную причину данных нарушений?

3. Известна тесная связь BDNF с эмоционально-аффективными расстройствами. Была ли Вами обнаружена связь определенной концентрации мозгового нейротрофического фактора с уровнем депрессии и другими психоэмоциональными расстройствами в исследуемой популяции?

### **Заключение**

Диссертационная работа Ивана Васильевича Кондратюка «Мозговой нейротрофический фактор и психоэмоциональные нарушения при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами», выполненная под руководством профессоров Ю.В. Каракуловой и М.М. Падруля, содержит новое решение актуальной задачи по специальностям неврология и акушерство-гинекология – исследование уровня мозгового



нейротрофического фактора BDNF, эмоциональных и когнитивных расстройств у беременных женщин с гипертензивными расстройствами.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов представленная диссертационная работа Кондратюка Ивана Васильевича является законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.16 № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кондратюк Иван Васильевич, заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24. Неврология, 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

**Официальный оппонент:**

Заслуженный врач РФ,  
председатель Общества реабилитологов Санкт-Петербурга,  
руководитель Центра медицинской реабилитации и  
заведующий отделением для медицинской реабилитации  
пациентов с нарушением функций ЦНС  
Санкт-Петербургского ГБУЗ  
«Городская больница №38 им. Н.А. Семашко»,  
доктор медицинских наук профессор



Виталий Владимирович Ковальчук

09 января 2023 г.

Подпись руки д.м.н. В.В. Ковальчука заверяю:

Начальник ОК СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко»

Елена Викторовна Зуева



Адрес учреждения:

196601 С.-Петербург, Пушкин,  
Госпитальная ул., д.7/2-А  
Тел.сл.: (812) 406-75-33  
Факс: (812) 406-77-43  
Тел.моб.: +7(921)9125872  
E-mail: b38@zdrav.spb.ru  
vikoval67@mail.ru