

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Исхаковой Альфии Сабитовны

«Особенности ведения артериальной гипертонии у женщин после родов»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время известно, что гипертензивные состояния при беременности являются важнейшим фактором риска раннего развития у женщин атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической болезни почек, сахарного диабета. При этом 10-30-летний риск АССЗ повышен только у тех женщин, кто после перенесенной преэклампсии имеет артериальную гипертонию (АГ). Современные руководства предписывают активное наблюдение женщин в течение 6-12 месяцев после родов, изменение образа жизни и максимально возможный контроль кардиоваскулярных факторов риска (АГ, дислипидемии, избыточной массы тела, сахарного диабета, курения, питания, недостатка физической активности) во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского риска в будущем. Основным достоинством диссертационной работы А.С. Исхаковой является попытка ответить на вопрос, какие способы лечения АГ у женщин после родов наиболее эффективны и способствуют снижению кардиоваскулярного и почечного риска.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Цель и задачи диссертации адекватны теме исследования и отражают основное ее содержание. Методическая база работы построена на современном уровне и включает, наряду с общеклиническим

обследованием, выявлением анамнеза беременности, изучением факторов риска при АГ, динамический контроль показателей ЭКГ, ЭхоКГ, клиническое измерение и самоконтроль АД и ЧСС, суточное мониторирование АД, определение эндотелийзависимой вазодилатации и толщины интимы-медии. В динамический лабораторный контроль входили исследование крови (полный анализ с подсчетом числа тромбоцитов) и мочи, суточной протеинурии и альбуминурии, сывороточных уровней креатинина с расчетом СКФ по *CKD-EPI*, липидов и аполипопротеинов, глюкозы, электролитов.

Исследовательская работа проводилась на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики Ижевской государственной медицинской академии на базе Республиканского клиничко-диагностического центра на протяжении 18 лет в условиях действующей в Удмуртской Республике системы единой стратегии и тактики наблюдения, лечения и родоразрешения беременных с сердечно-сосудистой патологией, а также прегравидарной подготовки этих женщин и послеродового ведения. После анализа историй болезни и историй родов у 1530 женщин с различными формами АГ при беременности произведена выборка 180 случаев для проспективного наблюдения и ведения женщин с сохраняющейся АГ после родов. Период 6-12 недель после родов соответствует общемировым и российским критериям хронической АГ. Наблюдались женщины в течение года.

Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование позволило выделить три варианта послеродового кардиоренального статуса, определившие тактику ведения женщин: АГ 1-й, 2-й степени I стадии (субисследование 1, в котором эффективность индапамида *SR* сравнивалась с метилдопой); АГ 1-й, 2-й степени с атерогенной дислипидемией без поражения почек (субисследование 2; ретардный индапамид плюс урсодезоксихолевая кислота *vs.* метилдопа) и АГ 2-й, 3-й степени с поражением почек (субисследование 3; иАПФ±индапамид *vs.*

метилдопа). При выборе терапии, помимо клинических данных, автором учитывался способ кормления детей. При сохранении грудного кормления матери получали метилдопу, при переходе на искусственное вскармливание детей – индапамид *SR*, иАПФ.

Научная новизна диссертационного исследования определяется тем, что впервые автором на основе изучения кардиоваскулярного ремоделирования, функционального состояния почек и особенностей липидного и аполипотеинового профиля у женщин с анамнезом преэклампсии и/или гипертонической болезни во время беременности разработаны и представлены различные варианты патогенетически обоснованного лечения АГ и дислипидемии после родов, позволяющие осуществлять эффективную органопroteкцию и снизить общий сердечно-сосудистый материнский риск.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на детальном, методически современном исследовании факторов риска, бессимптомного поражения органов в связи с АГ и установленных сердечно-сосудистых и почечных болезней у женщин с различными проявлениями АГ после родов. Используются адекватные статистические методы анализа: помимо описательной статистики – параметрические и непараметрические критерии.

Достаточный объем проведенных исследований, современный анализ и полноценная статистическая обработка полученного материала позволяют считать научные положения, выводы и практические рекомендации в высокой степени обоснованными, достоверными, логически вытекающими из существа полученных результатов и имеющими несомненную новизну.

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

Полученные результаты имеют важнейшее значение для выбора тактик ведения женщин с АГ после родов. А.С. Исхаковой установлено, что женщины с анамнезом поздно возникшей умеренно выраженной преэклампсии и/или гипертонической болезни во время беременности имеют после родов умеренный и высокий общий сердечно-сосудистый риск. Общераспространенная метилдопа, к сожалению, обладает невысокой антигипертензивной активностью, не оказывает существенных органопротективных эффектов, позитивных метаболических эффектов и не способствует снижению общего сердечно-сосудистого риска у кормящих матерей с АГ.

Терапия ретардным индапамидом не кормящих матерей с АГ 1-й и 2-й степени умеренного и высокого риска является безопасной и более эффективной, чем терапия метилдопой у кормящих женщин, в нормализации суточного профиля артериального давления, снижения излишней массы тела с наличием существенных кардио-, нефро- и вазопротективных эффектов.

При сочетании АГ с дислипидемией после родов автором предложен эффективный контроль этих факторов риска у не кормящих женщин высокого и очень высокого риска с помощью комбинации индапамида-ретард и урсодезоксихолевой кислоты.

Установлено, что женщины с анамнезом рано возникшей умеренно выраженной или тяжелой преэклампсии имеют после родов высокий и очень высокий общий сердечно-сосудистый риск, высокую альбуминурию или протеинурию и нарушение фильтрационной функции почек. При отсутствии грудного вскармливания лечение АГ у таких матерей с использованием иАПФ рамиприла или периндоприла в монотерапии или фиксированной комбинации с ретардным индапамидом в течение года после родов эффективно восстанавливает скорость клубочковой

филтрации, снижает потерю белка с мочой и реализует защиту сердца и сосудов.

Эти результаты А.С. Исхаковой позволяют рекомендовать в повсеместную клиническую практику новые алгоритмы эффективного лечения различных вариантов АГ у женщин после родов с целью снижения общего материнского сердечно-сосудистого риска.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России и в практическую деятельность подразделений БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр» МЗ Удмуртской Республики. Материалы работы использованы в многоцентровом эпидемиологическом исследовании «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России» «ДИАЛОГ» и в создании Европейских обсервационных регистров «Беременность и болезни сердца» и «Регистр беременности и болезни сердца».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертация написана в классическом стиле и включает введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, обсуждение, заключение, на основе которых сформулированы выводы и практические рекомендации, и список литературы. Работа изложена на 140 страницах текста компьютерного набора и иллюстрирована 10 таблицами и 5 рисунками.

В обзоре литературы автор скрупулезно и критически подходит к вопросу нерешенных задач по изучаемой теме, что в последующем является обоснованной базой для проведения собственного исследования, дизайн которого является оптимальным для решения поставленной цели и задач диссертационной работы. Методы исследования являются современными и адекватными, объем наблюдений достаточный.

Собственные данные изложены в двух главах, где автор, кроме текстового описания полученных результатов, использует представление данных в виде таблиц и подкрепляет их типичными клиническими случаями. При этом в диссертации представлены промежуточные резюме по каждому субисследованию и блоку описываемой информации. Достоверность полученных данных основывается на проведенном современном статистическом анализе.

В обсуждении работы А.С. Исхаковой представлено сравнение полученных результатов с имеющимися литературными данными, что позволяет говорить об аргументации выводов, которые отражают содержание диссертационной работы. Заключение резюмирует основное содержание работы. Библиографический список представлен 358 источниками, из них – 121 – отечественных и 237 – зарубежных авторов.

Материал диссертации изложен последовательно, в соответствии с поставленной целью и задачами. Решение всех сформулированных задач, аргументированность и обоснованность выводов диссертации, последовательно вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

По материалам проведенных исследований опубликована 21 работа, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертации доложены на различных научно-практических форумах регионального, общероссийского и международного уровня. Проведенная работа свидетельствует об умении автора анализировать факты, аргументировано излагать материал и определять собственные позиции. Автореферат отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и оформлению автореферата не возникло. Однако в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

Вопросы:

1. Следует ли считать необходимым у женщин с АГ после родов более раннее прекращение естественного вскармливания детей в пользу назначения более эффективных, чем метилдопа, но нежелательных или несовместимых с грудным кормлением иАПФ и индапамида?
2. Чем Вы объясняете органопротективные эффекты ретардного индапамида у женщин после родов?
3. Как согласуются положения Вашего исследования с национальными рекомендациями Российского кардиологического общества «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018»?
4. Каким новым подходам в диагностике и лечении АГ, предложенным Европейским обществом кардиологии в 2018 году и Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии в 2019г., соответствуют данные Вашей работы?
5. Считаете ли Вы достаточным гиполипидемическое действие урсодезоксихолевой кислоты у женщин с дислипидемией после родов или им было необходимо назначение статинов?

Как видно из существа заданных вопросов, они не подрывают каких-либо основополагающих положений диссертации, а носят лишь уточняющий характер.

Заключение

Диссертация Исхаковой Альфии Сабитовны «Особенности ведения артериальной гипертензии у женщин после родов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является самостоятельной завершенной многоплановой научно-квалификационной работой, выполненной на современном методическом уровне и имеющей важное теоретическое и практическое значение. Диссертационное исследование содержит решение задачи, имеющей существенное значение для

кардиологии, а именно для разработки алгоритмов ведения артериальной гипертонии у женщин после родов с целью снижения материнского сердечно-сосудистого риска.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа А.С. Исхаковой «Особенности ведения артериальной гипертонии у женщин после родов» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

В соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 года, согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета Д 208.067.02.

Заместитель директора по гериатрической работе обособленного структурного подразделения-Российский геронтологический научно-клинический центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, 14.01.05 – Кардиология, профессор кафедры болезней старения ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 129226, Российская Федерация, г. Москва, улица 1-ая Леонова, дом 16, тел. +7 (499) 187-51-88, nkrunihina@rgnkc.ru

Рунихина Надежда Константиновна

« 17 » октября 2019 года

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ



СЕКРЕТАРЬ ФГБОУ ВО РНИМУ

ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ