



МИНЗДРАВ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, Факс: (351) 232-74-82;
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

И.А. Волчегорский

2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Аксеновой Анастасии Станиславовны «Гипертензивный синдром у беременных: поражение органов-мишеней и факторы риска развития преэклампсии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни и 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной работы.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее важных патологических состояний в структуре экстрагенитальной патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипертензивные нарушения встречаются у 10% беременных, распространенность АГ у беременных в Российской Федерации составляет 7-30% (Ткачева О.Н., 2011; РКО, 2013). В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция увеличения распространенности гипертензивных расстройств у беременных, включая хроническую и гестационную артериальную гипертензию (Moussa H.N., Sara E Arian S.E., Sibai, 2014). Отягощающее независимое влияние артериальной гипертензии на течение и исходы беременности для матери и плода доказано в целом ряде отечественных и зарубежных исследований. Внедрение в клиническую практику в 2013 году рекомендованной Российским кардиологическим обществом классификации АГ при беременности с разделением на формы, отличающиеся по краткосрочному и долгосрочному

прогнозу: хроническую, гестационную, преэклампсию и преэклампсию, присоединившуюся на фоне хронической артериальной гипертензии, требует дальнейшего изучения дифференциальных признаков на разных сроках гестации для отработки специфических алгоритмов лечебной тактики. Несмотря на активную разработку темы в течение последних лет, появление новых методов диагностики с анализом генетических факторов, функциональных особенностей самой АГ, состояния органов-мишеней, дисфункции эндотелия, исключительно важным остается установление и количественная оценка силы ассоциации лабораторных и инструментальных параметров с клиническими точками – осложнениями и исходами беременности. Сложность проблемы заключается в необходимости учета физиологической адаптации и ремоделирования, динамично происходящих во внутренних органах при беременности, а также, возрастные особенности популяции. Многие гестационные осложнения, в том числе, преэклампсия и эклампсия, характеризуются быстрыми темпами прогрессирования процесса при исходно минимальных структурных изменениях или отсутствии таковых у фертильных женщин. В этих условиях поиск ранних субклинических маркеров поражения сердечно-сосудистой системы, почек, плацентарного бассейна становится особенно важным. При этом следует учесть, что, референсные значения для ряда лабораторных и инструментальных параметров требуют переоценки при применении у беременных, а некоторые методы, например, расчетная скорость клубочковой фильтрации, могут оказаться неинформативными. Поэтому данное исследование, где автор изучает целый спектр показателей, полученных при суточном мониторинге артериального давления, ультразвуковом исследовании сердца и сосудов, определении высокочувствительного маркера почечной дисфункции - цистатина С, посвящено поиску новых детерминант, значимо связанных с реально представляющим угрозу для жизни матери и ребенка клиническим осложнением. Особое значение имеет определение уровня матриксных металлопротеиназ во взаимосвязи с последующим развитием преэклампсии, так

как дисбаланс между коллагенообразующей и коллагенолитической функцией с нарушением морфологии сосудистой стенки, соединительно-тканного матрикса является универсальным патологическим процессом и способен отразиться на функции любого органа и системы, включая изменения со стороны внутренних органов и развитие осложнения беременности. Таким образом, диссертационная работа А.С. Аксеновой является действительно актуальным исследованием и представляет большой научный и практический интерес.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации 01.2.00305520.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе А.С. Аксеновой были продемонстрированы новые отличия между двумя формами гипертензивных расстройств при беременности – хронической и гестационной АГ по ряду показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в 30 недель беременности. Так, впервые при хронической АГ было показано преобладание повышения систолического АД, с низкой вариабельностью в течение суток, тогда как при гестационной АГ более значимо изменялось диастолическое АД с выраженным повышением в утренние часы и длительной ночной АГ, что, безусловно, требует учета как в диагностической, так и в лечебной тактике. В работе впервые была установлена и количественно определена сила связи с помощью отношения шансов между преэклампсией и показателями СМАД (максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное пульсовое давление, вариабельность АД в ночное время и других). Кроме того, новыми данными является комплексная оценка различий между названными формами АГ и процессами ремоделирования левого желудочка на 24 – 26 неделе гестации. Впервые продемонстрирована количественная связь между выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ

и развитием преэклампсии вне зависимости от формы АГ. Новизной исследования, несомненно, является изучение фильтрационной функции почек с использованием определения уровня цистатина С в плазме крови у беременных с АГ и без АГ. Автором не только продемонстрированы различия между формами АГ с более выраженным и ранним увеличением концентрации данного маркера при гестационной АГ, но и установлена значимая связь уровня цистатина С в крови в первом триместре и последующим развитием преэклампсии, что является новым доказательством раннего вовлечения почек при формировании АГ, ассоциированной с беременностью. Кроме того, в работе впервые изучены взаимосвязи между снижением уровня матричных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) на ранних сроках беременности и развитием преэклампсии, что косвенно отражает наличие структурных изменений в сосудах артериального бассейна и соединительнотканном матриксе уже с этапа раннего формирования плода и плаценты. Эта информация имеет особую ценность на фоне отсутствия признаков ремоделирования комплекса интима-медиа при применении рутинных методов исследования, в частности УЗДС брахиоцефальных артерий.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты исследования позволяют глубже понять патогенез хронической и гестационной АГ при беременности, а также влияние патологических отклонений на вероятность развития преэклампсии. Анализ изучаемых лабораторных и инструментальных характеристик на разных сроках беременности во взаимосвязи с осложненным течением гестации имеет значение для стратификации риска и может использоваться для дальнейшей разработки лечебных мероприятий для предотвращения осложнений со стороны матери и плода.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты и выводы, полученные в диссертации А.С. Аксеновой, могут быть использованы в работе терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, акушеров-гинекологов в качестве оснований для формирования группы

пациенток, подлежащей более активному клиническому наблюдению, мониторингу с включением предложенных автором тестов и их количественных оценок, разработке персонализированной лечебной тактики.

Кроме того, основные положения и результаты, представленные в исследовании, рекомендуется использовать в педагогической деятельности на кафедрах терапевтического и акушерско-гинекологического профиля.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Работа представляет собой самостоятельное научное исследование. Цель и задачи работы изложены ясно. Адекватный выбор дизайна (когортное исследование с проведением второго этапа по типу «случай-контроль» на базе когортного), предварительно рассчитанный размер выборки, необходимый для получения статистической значимости изучаемых количественных показателей, непосредственное клиническое наблюдение пациенток с повторными исследованиями на разных сроках беременности; анализ медицинской документации; изучение широкого спектра характеристик, комплексно и на современном уровне отражающих состояние сердца, почек, сосудов – все изложенное позволило автору сделать обоснованные обобщения, заключения и выводы. Статистические методы с применением корреляционного, регрессионного анализа, расчета отношения шансов с 95% доверительными интервалами адекватны поставленным задачам и обеспечивают достоверность полученных результатов.

Исследование системных патогенетических взаимосвязей между особенностями течения хронической и гестационной АГ, формированием ремоделирования и дисфункции внутренних органов с клиническим течением беременности позволяют констатировать соответствие темы работы специальности «внутренние болезни» и «акушерство и гинекология».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 208 источников, из них 163 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 7 рисунками.

В литературном обзоре автором не только отражено состояние проблемы на современном этапе, но и проведен анализ недостаточно изученных аспектов. Принципы организации и ход работы, характеристика применяемых клинических и лабораторно-инструментальных методов представлены в полном объеме. Результаты исследования наглядно иллюстрированы рисунками и таблицами. В заключительной главе автором проведено обобщение и сопоставление полученных результатов с данными литературы с формулировкой выводов и практических рекомендаций. Таким образом, диссертация А.С. Аксеновой представляет завершенное научное исследование.

Замечания по представленной работе:

1. С учетом дизайна работы, трактовка отношения шансов при установлении взаимосвязей между преэклампсией и изучаемыми характеристиками должна быть в обратном направлении, от исхода к фактору.

Указанное замечание существенно не умаляет ценность работы и не отражается на обоснованности выводов и положений исследования.

Вопросы по представленной работе:

1. Встречались ли в исследуемой популяции хронические заболевания почек, не входящие в критерии исключения, например, хронический пиелонефрит?

2. С учетом сроков манифестации преэклампсии, изменения уровня цистатина С в плазме крови в третьем триместре рассматривается как маркер или предиктор данного осложнения?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям и выводам.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, включая 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для диссертационных исследований. Содержание публикаций полно отражает основные положения и результаты исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Аксионовой Анастасии Станиславовны «Гипертензивный синдром у беременных: поражение органов-мишеней и факторы риска развития преэклампсии», является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи - оптимизация прогнозирования развития преэклампсии у женщин с хронической и гестационной артериальной гипертензией, имеющей важное значение для медицины, а именно для внутренних болезней и акушерства и гинекологии, и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 № 335), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.04 - внутренние болезни и 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедры Факультетской терапии и Акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 12 от 6.07.2017.

Профессор кафедры
Факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России, д.м.н.

Н.К. Вереина

Заведующий кафедрой
Акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
профессор, д.м.н.

В.Ф. Долгушина

Подпись д.м.н. Вереиной Н.К.
и профессора, д.м.н. Долгушиной В.Ф. заверяю.
Начальник отдела кадров управления кадров и
спец. части ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России



Н.С. Дорогина

454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
Тел.: (351) 261-25-92 Факс (351) 232-74-82
web-сайт: www.chelsma.ru, e-mail: kanc@chelsma.ru

Вереина Наталья Константиновна
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Энгельса, 46 – 94,
Тел.: +7912-407-2195 Факс (351) 2536571
e-mail: vereinanata@yandex.ru

Долгушина Валентина Федоровна
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
Тел.: +7919-329-32-45 Факс (351) 232-74-82
E-mail: kanc@chelsma.ru

10 июля 2017