

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН  
Шмакова Романа Георгиевича на диссертационную работу  
Ганеевой Альбины Валерьевны на тему «Прогностическое значение  
вариабельности артериального давления у беременных группы риска  
по развитию преэклампсии», представленной на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.01 – Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Преэклампсия является одним из наиболее опасных осложнений беременности. Она встречается в популяции с частотой 2–8% и при этом занимает лидирующие позиции в структуре материнской и перинатальной смертности. Перенесенная преэклампсия имеет отдаленные последствия для здоровья, в том числе увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у матери.

Актуальной задачей современного акушерства является улучшение исходов беременности для матери и плода путем увеличения эффективности профилактики преэклампсии. Доказанной мерой ее профилактики в группе высокого риска является применение малых доз ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Эффективность во многом обусловлена таргетностью и своевременностью ее назначения. В связи с этим высока необходимость в ранних маркерах преэклампсии. Поиск ее предикторов продолжается на протяжении многих лет, однако ни один из предложенных тестов не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, что обуславливает необходимость дальнейшего поиска. Согласно приведенным литературным данным, в терапевтической практике высокая вариабельность артериального давления (АД) ассоциирована с риском коронарных и цереброваскулярных событий, что объясняется повреждением хемо- и барорецепторного аппарата сосудистой стенки. Поскольку преэклампсия ассоциирована с риском развития сердечно – сосудистых заболеваний, и в ее патогенезе немаловажную роль играет поражение

стенок сосудов, изучение вариабельности АД у женщин в период беременности явилось актуальным. В акушерстве данная тема является мало разработанной. Имеются разрозненные данные о повышении вариабельности АД, предшествующем манифестации гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии. Однако количество проведенных проспективных исследований пока невелико.

Важность данной проблемы для современного здравоохранения определяет актуальность работы Ганеевой А.В.

### **Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций**

Результаты диссертационного исследования Ганеевой А.В. можно оценить, как достаточный вклад в научную и практическую работу акушерских и гинекологических учреждений.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Ее результаты имеют весомое значение для решения актуальной проблемы акушерства – улучшения исходов беременности у беременных, входящих в группу риска по развитию преэклампсии.

Положения диссертационной работы базируются на результатах собственных проспективных исследований. Диссертантом приведены результаты комплексного обследования 155 пациенток с использованием современных, безопасных методов исследования, достаточным объемом материала, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы и рекомендации. Полученные в ходе работы данные представляют большой научный интерес. Вклад автора в работу достаточен.

Статистическая обработка проведена с соблюдением всех необходимых условий и ограничений, с использованием современных параметрических и непараметрических методов анализа, что определяет достоверность выводов и обоснованность практических рекомендаций.

Результаты исследования доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена комплексная оценка краткосрочной и долгосрочной variability АД у беременных группы риска по развитию преэклампсии. Установлено, что при физиологическом течении беременности на фоне нормотензии краткосрочная и долгосрочная variability АД остаются в пределах низких значений, не превышая 4 и 5 мм рт. ст. соответственно. Автором установлено, что у женщин с исходной нормотензией развитию преэклампсии предшествует увеличение долгосрочной variability АД, начиная с первого триместра беременности. Также было выявлено увеличение долгосрочной variability АД у беременных с задержкой роста плода, но только со второго триместра. Автором разработана модель раннего прогнозирования преэклампсии на основании комбинации показателей variability АД и резистентности кровотока в маточных артериях при первом ультразвуковом скрининге. Кроме того, продемонстрировано изменение долгосрочной variability АД у женщин группы риска по развитию преэклампсии на фоне применения низких доз аспирина.

#### **Значение выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, для науки и практики**

Проведенное исследование имеет важную научно-практическую значимость.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева, госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии, филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Метод внедрен в практическую деятельность в клинических учреждениях г. Казань.

Решая актуальную задачу современного акушерства, – предикции преэклампсии и увеличения эффективности ее профилактики – простым и доступным способом, метод имеет убедительные аргументы для широкого применения в акушерской практике.

### Оценка содержания диссертации

Диссертация Ганеевой А.В. построена по традиционному типу. Она изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и 38 таблицами.

Во **введении** диссертантом обоснована актуальность темы и научная новизна, сформированы цель и задачи исследования, приведены аргументы, отражающие научно-практическую значимость работы. Цель работы определена четко и ясно, она отражает название диссертационной работы: улучшение исходов беременности и родов для матери и плода на основании определения variability артериального давления с ранних сроков беременности. Во **введении** подробно описана методология исследования; приведены величины, использованные для анализа данных методом математической статистики.

В список литературы включено 200 литературных источников, из них 84 отечественных, 116 зарубежных. **Обзор литературы** соответствует теме диссертации. Автор демонстрирует умение анализировать материал, выделять главное направление.

**Глава 2** посвящена материалам и методам исследования. Для решения поставленных задач было обследовано 155 женщин, имевших факторы риска по развитию преэклампсии в соответствии с клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия.» от 12.05.2016 года. На первом этапе исследования, проводившегося с участием 131 пациентки, производилась

оценка вариабельности АД как фактора прогнозирования развития преэклампсии. Разделение участниц на группы происходило по завершению беременности. В I группу вошли 54 женщины с благоприятным исходом беременности для матери и плода, не имевшие гипертензивных расстройств ни до, ни во время беременности. II группу составили 23 пациентки с исходной нормотензией, чья беременность осложнилась развитием преэклампсии в III триместре. В третью группу вошли 30 женщин с диагнозом плацентарная недостаточность на фоне нормального АД. IV группу составили 24 женщины, страдавшие хронической артериальной гипертензией. Все пациентки первого этапа исследования имели противопоказания к приему аспирина, либо не подписали согласия на его применение. Производилась оценка краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД путем повторных определений АД офисным тонометром с двойной методикой измерения. При этом исключались экзогенные и эндогенные факторы, способные к искажению результатов. При первом ультразвуковом скрининге на сроке с 11 до 13 недель и 6 дней с информированного согласия пациенток производилась доплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях. Объект исследования на втором этапе – группа из 24 женщин, набранных *de novo*, с установленным прогнозом развития преэклампсии (по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока). С целью профилактики преэклампсии пациенткам второго этапа исследования назначались низкие дозы аспирина.

В главе также представлена клиническая характеристика групп, включая анализ экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, оценку течения беременности и перинатальные исходы.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований диссертанта. Было выявлено, что при физиологическом течении беременности на фоне нормотензии краткосрочная вариабельность АД остается низкой (< 5 мм рт. ст.) и не претерпевает существенных изменений в ходе гестации. У беременных с ХАГ краткосрочная и долгосрочная вариабельность АД, начиная с I

триместра, достоверно превышала показатели здоровых женщин, что, по-видимому, требует соответствующей антигипертензивной терапии, которая была бы направлена не только на снижение АД, но и на уменьшение его вариабельности в соответствии с рекомендациями NICE (2011). Согласно полученным автором результатам, краткосрочная вариабельность АД также возрастает на фоне преэклампсии, но не предшествует ее манифестации. Таким образом, тратя немало времени на повторные замеры АД на приеме, как того требуют правила его измерения, мы не получаем прогностически ценной информации. Перспективным представляется дальнейшее изучение долгосрочной вариабельности АД. В исследовании было выявлено ее увеличение ( $> 5$  мм рт. ст.) у нормотензивных женщин, чья беременность в последующем осложнилась преэклампсией. В исследовании увеличение долгосрочной вариабельности АД во II триместре также было характерно для беременных с задержкой роста плода. В этих группах регистрировался высокорезистивный кровоток в маточных артериях на сроке 11–13 недель, что не противоречит данным литературы. Согласно расчетам автора, риск развития преэклампсии у женщин с сочетанием высокой резистентности маточного кровотока (индекс резистентности маточных артерий  $> 0,75$ ) и высокой долгосрочной вариабельности систолического АД ( $> 5$  мм рт. ст.) в 6 раз выше, чем у тех, кто не имеет данной комбинации маркеров. Таким образом, по результатам исследования, оценка долгосрочной вариабельности АД совместно с доплерографией маточных артерий в ходе первого ультразвукового скрининга представляется эффективным инструментом в выявлении доклинических изменений в организме, предшествующих развитию преэклампсии, а также задержки роста плода. Профилактика преэклампсии, проводимая низкими дозами аспирина в группе риска (по данным вариабельности АД и резистентности маточного кровотока) признана автором эффективной. На фоне его приема наблюдалось сни-

жение долгосрочной вариабельности систолического АД во II триместре. Частота развития преэклампсии при этом была снижена в 8,8 раз и сведена к общепопуляционной.

В заключении автором проведено обсуждение результатов исследования. Глава читается с интересом и отражает глубокие знания диссертанта по представленной теме.

Выводы и практические рекомендации отвечают на поставленные задачи.

Объем исследования достаточен. Проведенная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 4 – в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

**Заключение.** Диссертационная работа Ганеевой Альбины Валерьевны на тему: «Прогностическое значение вариабельности артериального давления у беременных группы риска по развитию преэклампсии» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенного исследования, содержится решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – прогнозирования преэклампсии и применения эффективных и таргетных мер ее профилактики, что соответствует требованиям п. 9 «Поло-

жения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительством Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор Ганеева Альбина Валерьевна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Директор института акушерства  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова» Министр  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор РА  
(специальность 14.01.01 – Акушерство  
и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. РАН Шмакова Р.Г.  
Ученый секретарь ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова» Министр  
здравоохранения Российской Федерации  
кандидат медицинских наук,  
доцент

117997, Москва, ул. Академика Опарина  
Телефон: 8(495) 438-18-00;  
E-mail: secretariat@oparina4.ru

23.01.2021

