

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны на диссертацию Сизовой Ольги Владимировны на тему «Персонализация подходов к снижению частоты гестационных осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Гипертензивные расстройства у беременных, и хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) в частности, являются одной из основных причин наиболее тяжелых гестационных осложнений в современном акушерстве и перинатологии. Однако, несмотря на определенные достижения биологии и медицины при решении этой проблемы, окончательного успеха в этом направлении не достигнуто. Отсутствуют широко применяемые персонафицированные критерии прогноза течения беременности и ее исхода у гипертензивных женщин, а также индивидуальные методы ведения и лечения, позволяющие пролонгировать беременность и сохранить здоровье матери и жизнь плода. Известно, что характер течения гестации определяется рядом особенностей организма, детерминированных генетическими факторами. В рассматриваемой диссертации сделана попытка связать клиническую симптоматику гестационных осложнений у беременных с ХАГ с особенностями генотипа, поэтому данная работа является чрезвычайно актуальной как для медицинской науки, так и практики.

Анализ параметров суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма сердца у беременных с ХАГ позволяет раскрыть механизмы формирования осложнений гестации при гипертензивных расстройствах. Однако данные функциональных методов исследования не включены в системы персонафикации прогноза течения беременности и эффективности проводимой гипотензивной терапии у женщин с этой формой артериальной гипертензии.

Таким образом, тема диссертации Сизовой О.В. имеет актуальное значение, так как связана с разработкой персонафицированных подходов к снижению осложнений гестации у пациенток с ХАГ, что в свою очередь должно оп-

тимизировать лечебно-профилактические мероприятия при этой форме гипертензивного расстройства у беременных.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Сизовой О.В., обусловлена адекватной программой исследований, достаточными клиническими выборками с применением критериев включения и исключения. Использование информативных методов исследования: типирования полиморфизмов генов, спектрального анализа ритма сердца и суточного мониторинга артериального давления, позволило автору получить значимую информацию о клинических, генетических и функциональных факторах, ассоциированных с особенностями течения ХАГ у беременных, а также обосновать подходы к снижению частоты осложнений гестации у этих пациенток.

Выбор статистических инструментов и представление результатов расчетов, проведенных автором диссертации, базируется на строгих требованиях к статистике в биомедицинских исследованиях. Все исследования диссертанта научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации являются логичным, четко аргументированным и обоснованным производным материала диссертационной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

На основании данных диссертационной работы представлены новые клинические, генетические и функциональные факторы, влияющие на риск развития преэклампсии и задержки роста плода у беременных с ХАГ, а также эффективность гипотензивной терапии среди этих пациенток, что позволило представить эффективные персонафицированные модели оценки указанных событий во время гестации. Впервые проведен анализ чувствительности к терапии бисопрололом у беременных с ХАГ в подгруппах полиморфизмов гена бета-1 адренорецепторов. Разработаны и оценены новые методы по улучшению перинатальных и акушерских показателей у беременных с ХАГ, основанные на персонафицированной оценке параметров каждой пациентки.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Сизовой О.В. следует оценить как значимый вклад в науку и практику для решения актуальных проблем в акушерстве и перинатологии. Так анализ распределения генотипов генов-кандидатов развития преэклампсии, задержки роста плода и неэффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ способствует оценке индивидуального риска развития этих состояний в период гестации. Исследование показателей суточного профиля артериального давления и variability ритма сердца позволяют оценить механизмы формирования гестационных осложнений у пациенток с ХАГ, а также выступить в качестве предикторов в составе персонифицированных моделей для оценки риска этих состояний.

Разработанные подходы по снижению частоты осложнений гестации у беременных с ХАГ является эффективными методами улучшения акушерских и перинатальных показателей у этих пациенток.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстративный материал диссертации представлен 63 таблицами, а также 13 рисунками.

Основная цель работы – улучшение акушерских и перинатальных показателей у беременных с ХАГ путем персонификации подходов к снижению частоты гестационных осложнений, представленная в разделе «Введение», логично дополняется пятью задачами, соответствующими цели исследования.

Обзор литературы (глава 1) знакомит с современными аспектами молекулярно-генетических исследований ассоциаций генов-кандидатов с осложнениями гестации и подходами к гипотензивной терапии у беременных с ХАГ. Кроме того, проведен анализ литературы по вопросам прогнозирования гестационных осложнений и стратегии гипотензивной терапии у беременных с исходной фор-

мой гипертензивного расстройства. Критический анализ 256 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования.

Глава 2 посвящена принципам формирования выборок беременных, материалам и методам исследования. Диссертант последовательно приводит критерии включения и критерии исключения, позволившие сформировать выборки пациенток с ХАГ. Клинико-генетические исследования выполнены в выборке беременных с ХАГ, разделенной на подгруппы в зависимости от формирования осложнений гестации. Следует отметить, что выбранные методики современны. Так проведено типирование по 8 локусам шести генов, исследованы параметры суточного профиля артериального давления и variability ритма сердца. Статистический анализ включал в себя комплекс прикладных методик, в том числе параметрические и непараметрические методы сравнения данных независимых выборок, бинарную логистическую регрессию, анализ тестовых свойств моделей оценки рисков у беременных с ХАГ. Для выполнения расчетов использовалось обеспечение классических компьютерных программ биостатистики.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» содержатся разделы, освещающие основные результаты исследования. Так в разделе 3.1 автор, проводя клиническую характеристику наблюдений основной и контрольной группы, показывая значимость различий апамнеза, течения гестации и ее исходов в случае наличия ХАГ у беременной. Разделы 3.2–3.4 посвящены детальному анализу молекулярно-генетических ассоциаций и гемодинамических особенностей у беременных с ХАГ в зависимости от развития преэклампсии, задержки роста плода и неэффективности гипотензивной терапии в течение гестации. Каждый раздел завершается представлением моделей персонифицированного прогноза описываемых состояний у гипертензивных беременных. Раздел 3.5 содержит убедительные данные о фармакодинамических эффектах бисопролола в зависимости от данных типирования полиморфизмов гена бета-1 адренорецепторов при назначении препарата беременным с ХАГ. Заключительный раздел этой главы содержит доказательства эффективности персонифицированных подходов для снижения частоты осложнений гестации у беременных с ХАГ.

Раздел диссертации «Заключение» акцентирует внимание на наиболее важных положениях, сформулированных на основе полученных результатов, а также позволяет соотнести заключения автора с выводами других специалистов, проводивших тематически сходные исследования. Представленный материал в этом разделе обобщает и связывает полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как обособленное и завершённое исследование.

Диссертация содержит 6 выводов, которые логично заканчивают анализ исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации, вытекающие из представленного материала, хорошо обоснованы, сформулированы конкретно и лаконично, а также, несомненно, будут полезны для применения в клинической практике учреждений родовспоможения.

Цитируемая литература в диссертации включает 256 источников (77 публикаций отечественных авторов и 179 источников на английском языке).

Автореферат в полной мере отражает содержание глав и разделов диссертации, а также содержит основные положения работы и выводы.

Существенных замечаний по содержанию, представлению материала и оформлению текста диссертационной работы нет.

Материал диссертационного исследования в достаточной мере представлен автором в 20 научных работах, 7 из которых входят в перечень ВАК Минобрнауки России, что полностью отражает основные научные положения диссертации. Положения в работе, выносимые диссертантом для публичной защиты, прошли успешную апробацию и были доложены на научных конференциях и съездах, касающихся профильных тем, освещенных в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Сизовой Ольги Владимировны на тему «Персонализация подходов к снижению частоты гестационных осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией» является завершённой научно-квалификационной работой, имеющей обоснованные выводы и значимые практические рекомендации, в котором на современном исследовательском уровне решена задача по выявлению клинических, генетических и функциональных факторов, определяющих характер течения гестации у пациенток с хрониче-

ской артериальной гипертензией. Кроме того, решена научная задача акушерства и гинекологии – разработка персонализированных методов улучшения акушерских и перинатальных показателей у беременных с хронической артериальной гипертензией, что имеет научно-практическое значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»