

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Пановой Ирины Александровны 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

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) является неблагоприятным фоном при течении около 5% беременностей, причем ее распространенность в ассоциации со многими факторами сердечно-сосудистого риска имеет отчетливую тенденцию к росту. Важность проблемы ХАГ для акушерства и перинатологии связана с тем, что в отличие от беременных с нормальным уровнем артериального давления (АД), гипертензивные пациентки подвержены пятикратному увеличению совокупного риска гестационных осложнений. Кроме того, среди беременных с ХАГ высок риск тяжелой формы артериальной гипертензии, геморрагического инсульта и почечной недостаточности, которые в свою очередь составляют до половины причин смертности матерей, ассоциированной с гипертензивными расстройствами. Однако, несмотря на крайнюю актуальность проблемы ХАГ во время беременности, систем персонализированного прогноза осложнений гестации для этих пациенток разработано и внедрено недостаточно.

Известно, что течение большинства заболеваний определяется рядом особенностей организма, детерминированных генетически. Можно полагать, что распределение частот генотипов полиморфных локусов генов может определять степень гестационных осложнений и эффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ. В данной диссертации сделана попытка связать риск развития преэклампсии и задержки роста плода, а также уровень контроля АД на фоне гипотензивной терапии среди пациенток с исходной формой артериальной гипертензии, что ранее в научных работах отражалось не в полной мере.

Таким образом, диссертация Сизовой О.В., целью которой стало улучшение акушерских, а также перинатальных исходов среди пациенток с ХАГ мето-

дом персонификации подходов к снижению частоты осложнений гестации, очевидно, является актуальной для акушерской науки и практики.

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

Положения, сформулированные в диссертации Сизовой О.В., представляют собой обоснованные, аргументированные и логично представленные данные собственных исследований. В работе использованы высокотехнологичные методы исследований: типирование однонуклеотидных полиморфизмов генов, анализ показателей 24-мониторирования АД и variability ритма сердца. Перечень, представленных методик позволил диссертанту получить значимую информацию о закономерностях формирования осложнений гестации у беременных с ХАГ. Результаты исследований легли в основу разработки персонифицированных методов прогноза преэклампсии, задержки роста плода и эффективности контроля АД среди беременных с ХАГ. Подбор статистических методик, проведенных автором, отражает строгие критерии, предъявляемые к статистическому анализу данных в биомедицинских исследованиях. Все положения, представленные автором, научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации, что позволяет получить аргументированные результаты и логичные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Выявлены новые клинические, генетические и гемодинамические факторы, ассоциированные с риском развития преэклампсии и задержки роста плода, а также эффективностью гипотензивной терапии у беременных с ХАГ.

Впервые разработаны и апробированы эффективные персонифицированные модели оценки риска гестационных осложнений и уровня контроля АД на фоне проводимой гипотензивной терапии у пациенток с ХАГ.

Впервые проведен анализ индивидуальной чувствительности к терапии препаратом бисопролола у беременных с ХАГ в подгруппах генотипов полиморфных маркеров гена бета 1-адренорецепторов.

Установлены новые персонифицированные методы оптимизации акушерских и перинатальных показателей у беременных с ХАГ, улучшающие исходы гестации в этой категории гипертензивных пациенток.

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

Диссертационная работа Сизовой О.В. выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет существенное значение для решения актуальных проблем акушерства, гинекологии и перинатологии, а также является серьезным вкладом в науку и клиническую практику.

Автором показано, что выбранные полиморфизмы генов аддуктина 1, рецептора витамина D, толл-подобного рецептора 4, альдостеронсинтаза, бета-1 адренорецептора и бета-3 субъединица белка G в различной манере определяют характер наследования гестационных осложнений, эффективности гипотензивной терапии, а также чувствительности к бисопрололу у беременных с ХАГ.

Показатели суточного мониторирования АД и variability ритма сердца отражают нарушения гемодинамики, предшествующие развитию преэклампсии, задержки роста плода и недостаточному контролю АД, а также являются значимыми прогностическими маркерами этих событий.

Внедрение в клинику моделей оценки персонифицированного риска преэклампсии, задержки роста плода и эффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ является эффективным инструментом их прогнозирования, и значимо улучшают акушерские и перинатальные исходы у этих пациенток.

Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционное построение. Текст работы изложен на 170 страницах и включает разделы, регламентированные актуальным ГОСТом. Список литературы состоит из 77 отечественных и 179 зарубежных источников. Данные диссертации иллюстрированы 63 таблицами и 13 рисунком.

В разделе «Введение» кратко обоснован выбор темы исследования, сформулированы цели и задачи. Цель исследования в том виде, как она сформулирована, хорошо отражает суть работы. Задачи исследования сформулированы четко и конкретно, соответствуют цели исследования. Убедительно изло-

жена научная новизна исследования, которая не вызывает сомнения. Также характеризуются методы исследования, которые позволили получить данные, необходимые для обоснования выводов и практических рекомендаций.

В литературном обзоре диссертации, автор демонстрирует хорошее знание научных данных в избранной теме. Количество литературных источников достаточное, они современны. Сформулировано представление о генетических ассоциациях у беременных с ХАГ, а также вопросы прогнозирования осложненной гестации и оптимизации гипотензивной терапии у этой категории пациенток. В рамках литературного обзора читатель четко подведен к существующей проблеме и возможным путям ее решения. Представленный в обзоре литературы материал позволяет выделить вопросы, являющиеся предметом дискуссии: распределение локусов генов-кандидатов осложнений гестации и эффективности гипотензивной терапии, данные суточного мониторирования АД, как предикторы вариантов течения беременности у пациенток с ХАГ.

Во второй главе диссертации («Материалы и методы исследования») для выполнения исследовательских задач представлена основная группа, в которую вошли 252 пациенток с верифицированной ХАГ. В контрольную группу – 120 беременных с нормальным уровнем АД. В главе логично и полно представлены критерии включения и исключения для этих групп. Кроме того, в основной группе выделены подгруппы относительно трех событий: развитие преэклампсии, задержка роста плода и эффективности гипотензивной терапии.

В диссертации представлен обширный исследовательский инструментарий: генотипирование полиморфизмов генов, анализ параметров суточного мониторирования АД и variability ритма сердца, антенатальную оценку состояния плода. Статистический анализ включал в себя комплекс методик биостатистики, которые позволяют аргументировать значимость различий между выборками и вероятность событий. При сравнении независимых выборок применялись критерии в зависимости от распределения признака, его свойств, а также количества сравниваемых групп. Для расчета персонализированных моделей риска у беременных с ХАГ использована логистическая регрессия.

Первый раздел главы «Результаты собственных исследований» посвящен сравнительной клинко-анамнестической характеристике пациенток с ХАГ и нормальным уровнем АД. Прослежены акушерские и перинатальные исходы гестации, а также гемодинамические показатели в зависимости от наличия гипертензивного расстройства у обследованных женщин в выборках.

Ключевые разделы диссертации (3.2–3.4) представляют этапы поиска и обоснования персонифицированных методов прогнозирования осложнений гестации и эффективности гипотензивной терапии у беременных с ХАГ. Автор последовательно приводит данные типирования полиморфизмов генов с анализом клинко-генетических ассоциаций относительно анализируемых событий. Значительный научно-практический интерес представляют данные о характере гемодинамических нарушений у пациенток с ХАГ, предшествующие преэклампсии, задержке роста плода или недостаточному контролю АД при проведении гипотензивной терапии. Основываясь на выделенных значимых предикторах, автор представляет персонифицированную модель для прогноза конкретного осложнения гестации или неэффективности терапии для снижения уровня АД.

Значительный интерес представляют данные анализа индивидуальной чувствительности к бисопрололу у беременных с ХАГ, получавших этот препарат для гипотензивной терапии. Необходимо отметить, что исследования данного препарата в российской популяции беременных, причем в подгруппах двух полиморфизмов гена бета 1-адренорецепторов не проводились ранее, поэтому данный раздел работы, безусловно, обладая новизной, содержит значительный потенциал для дальнейших работ в этом направлении.

Убедительная доказательная база значимости персонифицированных подходов к снижению частоты осложнений беременности у пациенток с ХАГ представлена в заключительном разделе анализируемой главы диссертации. Необходимо отметить четкий алгоритм реализации практических рекомендаций в клинической практике, которые приводит автор, а также аргументированно доказывает их эффективность в проспективном исследовании.

В разделе «Заключение» проводится подробное обсуждение полученных данных и их сопоставление с результатами отечественных и зарубежных иссле-

довательских групп, проводивших похожие исследования. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет представить работу как законченное исследование. Данный раздел написан хорошо, легко и с интересом читается. Важно отметить, что автором продемонстрирована способность к последовательному синтезу дискуссионных проблем, освещаемых в собственном исследовании, в преломлении современных научных тенденций акушерской науки и практики, касающихся вопросов снижения частоты осложнений беременности у пациенток с ХАГ.

Таким образом, объем проведенных исследований достаточен. Статистическая обработка фактического материала подтверждают значимость результатов, и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Текст диссертации традиционно заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют поставленным в исследовании задачам, последовательно вытекают из проведенной научной работы и логично обоснованы. Практические рекомендации в диссертации сформулированы конкретно и содержат перечень прогностических и диагностических методик, позволяющих оптимизировать тактику ведения беременных с ХАГ. Данный подход, в свою очередь, является полезным инструментом для применения в учреждениях родовспоможения всех уровней оказания медицинской помощи.

В итоговой характеристике выполненной диссертации следует отметить четкую постановку задач исследования, грамотную методологию формирования выборок и подбор исследовательского инструментария, правильное представление полученных результатов и хороший литературный стиль при изложении текста диссертационного исследования.

По содержанию и оформлению диссертационной работы замечаний нет.

Материалы диссертации отражены в 20 работах, в том числе 7 статьях в журналах из перечня ВАК Минобрнауки России и двух учебно-методических пособиях, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Таким образом, диссертационная работа Сизовой Ольги Владимировны на тему «Персонализация подходов к снижению частоты гестационных осложнений у беременных с хронической артериальной гипертензией» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача акушерства и гинекологии – улучшены акушерские и перинатальные показатели у беременных с ХАГ путем персонализации подходов к снижению частоты гестационных осложнений среди этих пациенток, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства и гинекологии.

Диссертация 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. и №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующая отделом акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»