

ОТЗЫВ

официального оппонента на кандидатскую диссертацию
Аксеновой Анастасии Станиславовны «Гипертензивный синдром у
беременных: поражение органов-мишеней и факторы риска развития
преэклампсии», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни,
14.01.01 - акушерство и гинекология

Актуальность темы диссертационного исследования. По статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации гипертензивные осложнения беременности занимают 4 место в списке причин материнской и младенческой смертности в течение последнего десятилетия. Кроме того, гипертензивные расстройства являются причиной тяжелой заболеваемости и инвалидизации матерей и детей. К факторам риска, повышающим вероятность развития гипертензивных расстройств в период беременности, относятся не только сердечно-сосудистые (ожирение, дислипидемия, наследственность), но и факторы риска, связанные с беременностью (возраст матери, многоплодная беременность, семейный анамнез преэклампсии и другие).

В последние годы отмечено увеличение распространенности артериальной гипертензии (АГ) во время беременности, как за счет ее хронических форм, так и гестационных гипертензивных расстройств. Негативным фактором в формировании АГ и раннем поражении органов-мишеней является отсутствие преемственности ведения женщин на этапе планирования беременности, во время беременности и после родов.

Так, распространенность гипертензивных расстройств у беременных по данным разных авторов колеблется от 5 до 26,5% (О.Н. Ткачева и др., 2011; J. Anthony et al., 2016; A.P. Starling et al., 2017). Эти данные свидетельствуют, с одной стороны, о неадекватном контроле артериального давления (АД) у женщин в течение беременности, с другой стороны, о незнании врачами диагностических критериев АГ у беременных, которые определены

рекомендациями Российского кардиологического общества, а также международными сообществами.

Одним из важнейших и актуальных аспектов работы является изучение особенностей перестройки органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом. Известно, что течение беременности на фоне хронической АГ может характеризоваться выраженными изменениями скорости клубочковой фильтрации. Однако при гестационной форме АГ частота и особенности ренальной дисфункции изучены недостаточно, что связано с субклиническим характером изменений, которые обычно не определяются в рутинной практике. Кроме того, до настоящего времени представляет большие трудности оценка фильтрационной функции почек у беременных, в том числе с повышением АД (X. Zhuang et al., 2015; T. Yamada et al., 2016). Доказано, что оценка экскреции альбумина с мочой и ряд расчетных формул скорости клубочковой фильтрации имеют значительные погрешности, что требует совершенствования имеющихся методов ее определения у беременных и поиска новых ранних маркеров.

В настоящее время существенная роль в прогрессировании гипертензионных расстройств и развитии их осложнений у беременных отводится поражению сердца и артерий. При хронической АГ у беременных в зависимости от длительности гипертонии и адекватности лечения может выявляться истинная гипертрофия левого желудочка и увеличиваться толщина комплекса интима медиа, что практически не определяется при гестационных гипертензивных расстройствах. Но это отражает лишь отсутствие в клинической практике более ранних маркеров поражения сердечно-сосудистой системы при гестационной АГ. В связи с этим инновационным направлением в работе является определение изменений коллагенового матрикса сердца и сосудов у беременных с гипертензивным синдромом при отсутствии явных признаков поражения органов-мишеней.

Как известно, одним из частых и тяжелых осложнений беременности на фоне повышения АД является преэклампсия, частота которой достигает 25,9% (Г.Т. Сухих и др., 2013; K. Bramham et al., 2014; E. Phipps et al., 2016).

Многие факторы риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом хорошо известны. Несмотря на их контроль и коррекцию, которые совершенствуются с каждым годом, риск развития преэклампсии у беременных остается высоким.

Следовательно, на современном этапе сохраняются условия для поиска дополнительных маркеров развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдром с целью профилактики ее развития и снижения риска осложнений. В связи с этим представление в диссертационной работе новых ранних факторов риска развития преэклампсии является ценным вкладом в решение проблемы профилактики серьезных осложнений у беременных с артериальной гипертензией.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Аксеновой А.С. является актуальной и представляет значительный научно-практический интерес.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Основным объектом научного поиска автора стало изучение особенностей течения АГ у беременных в зависимости от ее формы, перестройки органов-мишеней, а также определение дополнительных факторов риска развития преэклампсии на фоне повышенного АД.

Автором проведено комплексное обследование беременных с гипертензивным синдромом с внедрением в исследовательский процесс инновационных лабораторных методик, таких как определение цистатина С в сыворотке крови для оценки фильтрационной функции почек, оценка матриксных металлопротеиназ в крови для представления об изменении коллагенового матрикса в сердце и артериях. При проведении эхокардиографического исследования были изучены показатели индекса массы миокарда левого желудочка и его диастолической функции. Суточное мониторирование АД на 30-й неделе беременности позволило оценить не только среднесуточные показатели, но и параметры, которые имеют высокое прогностическое значение (утренний подъем АД, суточный индекс, индекс времени АД, его вариабельность).

Автором представлено выборочное клиническое двухэтапное исследование. Задачей первого этапа являлось определение особенностей течения АГ и поражения органов-мишеней в зависимости от формы АГ. В проспективное исследование данного этапа были включены 413 беременных женщин, которые наблюдались в 3 женских консультациях г. Перми. Среди них были выделены 63 (15,3%) беременные с гипертензивным синдромом: 32 женщины имели хроническую АГ и 31 - гестационную АГ. Группу контроля составили 32 беременные без АГ.

Задачей второго этапа было определение дополнительных факторов появления сердечно-сосудистого риска развития преэклампсии и эклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. Исследование второго этапа было ретроспективным клиническим после оценки осложнений беременности (преэклампсии, эклампсии). Для его реализации всех беременных женщин после оценки течения беременности разделили на 2 группы в зависимости от развития осложнений: 50 (79,4%) беременных с гипертензивным синдромом не имели признаков преэклампсии, у 13 (20,6%) женщин с гипертензивным синдромом были зарегистрированы в ходе беременности признаки преэклампсии.

В целом дизайн исследования позволил в полной мере реализовать цель и задачи исследования.

Анализ полученных данных проведен корректно с использованием адекватных статистических методов, используемых при проведении научных исследований подобного рода. Определенные диссертантом выводы обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, которые четко отражают смысл проделанной работы и полученных результатов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Представляют большой научный интерес полученные в работе данные о том, что течение гипертензивного синдрома при беременности зависит от формы артериальной гипертензии и отличается изменением различных параметров, имеющих важное прогностическое

значение. Автором показано, что хроническая АГ в отличие от гестационной характеризуется преобладанием повышения систолического АД как по частоте регистрации, так и по продолжительности в течение суток в сочетании с более низкой среднесуточной и среднедневной вариабельностью. Гестационная АГ отличается преимущественно более выраженными изменениями диастолического АД: значимым его повышением в утренние часы и ночное время, длительной ночной диастолической гипертензией в сочетании с низкой вариабельностью АД в дневные и ночные часы.

Инновационным направлением работы является оценка фильтрационной функции почек у беременных с гипертензивным синдромом не только по данным расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, но и с помощью определения в сыворотке крови цистатина С, который оказался одним из ранних маркеров нарушения фильтрации почек уже в первом триместре беременности. Автором также доказано, что при гестационной АГ отмечается более выраженное увеличение концентрации цистатина С в крови, чем при хронической АГ. Цистатин С в сыворотке крови, по данным работы, представлен новым дополнительным ранним фактором риска развития преэклампсии у беременных на фоне гипертензивного синдрома: при возрастании его уровня более 1000 нг/мл увеличивается риск возникновения преэклампсии более чем в 6 раз уже в I триместре и более чем в 12 раз в III триместре беременности.

При решении задачи, отражающей особенности поражения сердца при беременности на фоне гипертензивного синдрома, отличительной позитивной чертой работы является тот факт, что автор показала, что наличие диастолической дисфункции левого желудочка является типичным ранним маркером поражения сердца в отличие от гипертрофии левого желудочка, причем не зависимо от формы АГ. Кроме этого установлено, что диастолическая дисфункция левого желудочка у беременных с АГ увеличивает шанс развития преэклампсии на 17-19% в зависимости от выбранного критерия ее оценки по эхокардиографии.

Исследуя лабораторные маркеры коллагенолиза, отражающие состояние межклеточного матрикса артериальной стенки и почек у беременных с АГ, автор представляет ценную и достаточно новую информацию о том, что ранним маркером структурной перестройки, характеризующейся повышенным коллагенообразованием, при отсутствии изменений толщины комплекса интима медиа и снижении скорости клубочковой фильтрации, у беременных с АГ следует считать снижение концентрации в крови матриксных металлопротеиназы-9 и -2 (ММП) для больных с хронической АГ, и только ММП-9 для больных с гестационной АГ. Еще более важным аспектом при изучении процессов коллагенолиза является выявление ММП, как факторов риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. Так, снижение ММП-9 в крови менее 10 мг/л в группе больных с хронической АГ и снижение ММП-2 менее 4 мг/л в группе больных с гестационной АГ в I триместре беременности свидетельствует об увеличении шанса развития преэклампсии в 3 раза.

Реализованная в работе задача, состоящая в выявлении раннего поражения органов-мишеней у беременных с АГ, открывает новое перспективное научное направление, позволяющее изучить вклад немедикаментозных и лекарственных воздействий в плане предотвращения необратимых изменений органов-мишеней, и в целом, в улучшение прогноза у беременных данных групп.

Оценка практической значимости. На основании полученных автором результатов работы, представленных в аргументированных выводах и практических рекомендациях, следует сделать заключение о том, что автору удалось решить клиническую проблему ранней диагностики АГ и поражения органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом, а также предложить для практической деятельности дополнительные факторы риска развития преэклампсии.

В работе показано, что проведение суточного мониторирования АД в 30 недель беременности следует признать, как обязательный метод исследования для беременных с АГ, выполнение которого не только

увеличивает частоту диагностики АГ, но и позволяет выявить изменение прогностически неблагоприятных показателей, таких как ночная гипертензия, утренний подъем и низкая вариабельность АД в течении суток.

Для выявления поражения сердца во время беременности при АГ автор предлагает выполнять эхокардиографию в сроке 24-26 недель с оценкой не только наличия гипертрофии левого желудочка, но и, прежде всего, диастолической дисфункции левого желудочка, как наиболее частого и раннего маркера ремоделирования сердца у беременных с гипертензивными расстройствами.

Для оценки фильтрационной функции почек автор рекомендует определять не только скорость клубочковой фильтрации, но и концентрацию цистатина С в крови, увеличение которой обычно предшествует снижению скорости клубочковой фильтрации.

Определение в крови ММП-9 и ММП-2, как показано в работе, отражает структурную перестройку артерий и межклеточного матрикса в целом, и может служить ранним маркером изменений в артериальной стенке, еще до увеличения толщины комплекса интимы медиа.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности. Диссертация А.С. Аксеновой написана в классическом стиле, и состоит из введения, 4-х глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация представлена на 127 страницах машинописного текста, включает 27 таблиц, 7 рисунков. Список литературы составлен в соответствии с современными правилами библиографии и содержит 208 источников, включающих 163 иностранных авторов.

Во введении диссертации хорошо представлена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна работы, выделены основные положения, выносимые на защиту, показаны этапы апробации диссертации и базы внедрения полученных результатов в практику.

Обзор литературы представляет собой хороший анализ большого числа российских и зарубежных работ, посвященных проблеме гипертензионных расстройств в период беременности, их диагностическим особенностям в условиях высокой частоты развития преэклампсии и перинатальной смертности. Большой раздел обзора литературы отведен особенностям изменения органов-мишеней у беременных с хронической и гестационной АГ. Литературный обзор оставляет благоприятное впечатление, написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается.

Во второй главе диссертации дана характеристика исследования, представлен его дизайн, критерии включения и исключения из исследования, характеристика включенных в исследование больных. Подробно изложены методики, используемые при проведении диссертационной работы. В полной мере описаны методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены собственно результаты диссертационного исследования, отражающие особенности течения АГ и закономерности ремоделирования органов-мишеней у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от ее формы. Необходимо отметить, что все полученные данные оформлены в виде удобных для прочтения таблиц, что значительно облегчает оценку показателей при сравнении групп.

В четвертой главе автор представляет дополнительные факторы риска развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия и выраженности поражения органов-мишеней.

В главе «Обсуждение» автор подтверждает соответствие полученных собственных данных результатам исследований других авторов или объясняет их расхождение, а также выдвигает собственные гипотезы.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования и аргументированно обоснованы.

Автореферат содержит основные положения диссертации, которые были доложены на научно-практических конференциях национального и

международного уровня. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Основные положения диссертации представлены в 5 научных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, входящих в список ВАК. Публикации полностью отражают представленные результаты работы. Автор указывает на наличие еще одной статьи, опубликованной в журнале, входящем в список ВАК, которая была напечатана после принятия диссертации в диссертационный совет. Материалы диссертационной работы были доложены на Европейской конференции по АГ (Италия, Милан, 2015), Европейском кардиологическом конгрессе (Франция, Париж, 2016), Всероссийской конференции «Status Praesentis» (Санкт-Петербург, 2016).

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При анализе диссертации возникли вопросы уточняющего характера:

1. Почему при гестационной АГ развивается более выраженная ренальная дисфункция, чем при хронической АГ у беременных?
2. За счет каких механизмов меняется эндогенный коллагенолиз в сторону коллагенообразования у беременных с АГ, и является ли этот процесс обратимым?

Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в ходе научной дискуссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Аксеновой Анастасии Станиславовны на тему «Гипертензивный синдром у беременных: поражение органов-мишеней и факторы риска развития преэклампсии» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Натальи Андреевны Козиоловой и доктора медицинских наук, профессора Падруля Михаила Михайловича, решающей актуальную научную задачу – модернизация оценки гипертензионных расстройств и поражения органов-мишеней у беременных с артериальной гипертонией и определение ранних факторов

риска развития преэклампсии. По актуальности, глубине, объёму проведенных исследований, научно-практической значимости работа А.С. Аксеновой полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни и 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры внутренних болезней №1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Чесникова Анна Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
Телефон: +7 (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Чесниковой А.И. заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
Рост ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Наталия Германовна

«24» августа 2017 г.