

## О Т З Ы В

### ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны  
на диссертационную работу Рокотьянской Елены Аркадьевны  
«Патогенетическое обоснование персонифицированной программы ведения  
беременных женщин при гипертензивных расстройствах», представленную  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности  
14.01.01 – акушерство и гинекология

#### Актуальность темы исследования

Проблема гипертензивных расстройств у беременных является одним из приоритетных направлений в современном акушерстве. Это связано с высокой частотой встречаемости тяжелых акушерских и перинатальных осложнений при данной патологии у беременных женщин. Структура гипертензивных расстройств неоднородна и включает разные нозологические формы – существовавшую ранее артериальную гипертензию, гестационную артериальную гипертензию, присоединившуюся преэклампсию на фоне хронической артериальной гипертензии и преэклампсию, развившуюся впервые при беременности.

Несмотря на многочисленные научные изыскания, в настоящее время патогенетические механизмы формирования гипертензивных расстройств при беременности до конца не ясны. Имеют место несколько теорий патогенеза гипертензивных расстройств при беременности, не вызывает сомнений многофакторность данных механизмов. Известно, что в развитии артериальной гипертензии во время гестации играют роль некоторые генетические полиморфизмы, сочетание медико-биологических предикторов, но имеющиеся в литературе данные достаточно противоречивы. Доказано, что одним из механизмов развития гипертензивного синдрома вне беременности является увеличение жесткости сосудистой стенки, изменения вегетативной регуляции тонуса сосудов, однако не уточняется характер

данных нарушений при беременности, не проанализирована зависимость параметров от генеза гипертензивного расстройства, от вида антигипертензивной терапии. Существует мнение, что в основе различных гипертензивных расстройств лежат нарушение иммунных процессов в организме и эндотелиальная дисфункция, но особенности иммунологического статуса при различных видах гипертензивных расстройств у беременных остаются раскрытыми не до конца, малочисленны и противоречивы сведения, касающиеся влияния на иммунологические параметры антигипертензивной терапии.

По настоящее время существуют разрозненные, неоднозначные подходы к ведению беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. В последнее время отсутствует тенденция к снижению количества беременных, страдающих хронической артериальной гипертензией, преэклампсией, которая по-прежнему остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Вопросы патогенеза, прогнозирования, дифференциальной диагностики, терапии и тактики ведения пациенток при гипертензивных расстройствах до сих пор остаются изученными не до конца, что определяет необходимость поиска патогенетически обоснованного, персонафицированного научного подхода к решению данной задачи.

Выявление патогенетических детерминант данного осложнения беременности позволит расширить представления о механизмах его развития, что обеспечит новый персонафицированный подход к прогнозированию преэклампсии, дифференциальной диагностике гипертензивных расстройств различного генеза, выбору схемы лечения и тактики ведения данной категории пациенток, что и явилось целью диссертационной работы Рокотьянской Е.А..

## Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Рокотянской Е.А., обусловлена четко поставленной целью, полностью соответствующей названию и содержанию диссертации, адекватными по отношению к цели задачами, полноценной и современной программой обследования пациенток и статистическими методами исследования с использованием вариационного, дисперсионного, регрессионного, корреляционного, ROC-анализов, технологии искусственного интеллекта, что обеспечило получение достоверных результатов и выводов.

Изучение представленных в диссертации материалов показывает, что работа выполнена на достаточной клинической выборке: в исследование включено 457 беременных женщин с гипертензивными расстройствами и 105 женщин с неосложненным течением беременности (группа контроля). Автором грамотно проведена рандомизация пациенток по группам исследования. Представленные в исследовании группы достаточны по количеству пациенток, репрезентативны по независимым характеристикам, доказана их однородность и нормальность распределения в группах. В связи с этим, достоверность полученных автором результатов исследований, не вызывает сомнений.

Цель работы и задачи согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований. Таким образом, контингент обследованных пациенток, современные комплексные методы исследования позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне. Проведенные клинические наблюдения, результаты генетических, функциональных, иммунологических, морфологических исследований у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза, позволяют считать результаты диссертационного исследования достоверными.

Диссертационная работа хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками, схемами, что облегчает восприятие материала.

### Достоверность и новизна исследования

Достоверность и новизна исследования несомненна, что подтверждается наличием 5 патентов на изобретение и 2 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ, основанных на результатах диссертационного исследования.

Автором представлено новое решение актуальной проблемы в современном акушерстве, а именно разработка и обоснование персонафицированной программы ведения беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза для улучшения исходов у матери и плода.

Новизна данного исследования заключается в том, что в настоящей работе с использованием технологии искусственного интеллекта определена прогностическая значимость клинико-anamnestических факторов в развитии преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией, установлен комплекс наиболее значимых преморбидных факторов в прогнозировании преэклампсии.

Автором впервые выявлены молекулярно-генетические предикторы гипертензивных расстройств у женщин: сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675 G/A ассоциируется с высоким риском развития хронической артериальной гипертензии; аллелей *NOS3* (-786)T/C и *NOS3* (-786)C, а также совокупности аллелей *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894G/T - с преэклампсией; наличие в генотипе аллелей *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T, как по отдельности, так и в сочетании, является фактором риска развития преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии.

Впервые установлено, что гипертензивные расстройства у беременных ассоциируются с воспалительной реакцией, сочетающейся с повышением содержания в периферической крови MCP-1 и Fractalkine и свойств плотной адгезии нейтрофилов к эндотелию, с нарушением регуляции, ограничивающей развитие воспаления действием регуляторных Т-лимфоцитов, а при наличии преэклампсии дополнительно усугубляющейся повышенной продукцией RANTES.

Впервые показано, что при всех гипертензивных расстройствах у беременных повышена жесткость артерий мышечного и эластического типов; при наличии у женщины хронической артериальной гипертензии, независимо от наличия преэклампсии, в вегетативной регуляции сосудистого тонуса доминирует активность симпатического отдела, а при преэклампсии - парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В ходе исследования впервые показана взаимосвязь между параметрами трансмиграционной активности моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови и эластическими свойствами сосудистой стенки артерий мышечного и эластического типов, зависящая от генеза гипертензивных расстройств.

Автором впервые определена роль плацентарного антикоагуляционного белка аннексина V и иммуногистохимического маркера компенсаторного резерва плаценты эритропоэтина в морфогенезе нарушений микроциркуляции в плацентах женщин с различными гипертензивными расстройствами.

Впервые определены диагностические критерии преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией - относительное содержание в периферической крови CD49b+ нейтрофилов и CD11b+ лимфоцитов; и преэклампсии тяжелой степени - содержание CD62L+ нейтрофилов в венозной крови и индекс экспрессии митохондриального транскрипционного фактора в плаценте.

Показано влияние антигипертензивной терапии на эластичность сосудистой стенки артерий мышечного типа, активность симпатического отдела ВНС, иммунологические параметры: при всех видах гипертензивных расстройств снижаются жесткость сосудистой стенки и адгезивные свойства моноцитов; при хронической артериальной гипертензии и умеренной преэклампсии - достигается вегетативное равновесие и снижается миграционная активность нейтрофилов.

Впервые установлено, что выбор схемы антигипертензивной терапии при различных гипертензивных расстройствах у беременных зависит от особенностей генотипа, эластических свойств артерий, активности симпатического отдела ВНС, относительного содержания CD49b+ лимфоцитов, CCR2+ моноцитов в венозной крови, уровня IL-8 в сыворотке крови.

Автором определено, что исходно повышенная жесткость сосудистой стенки артерий эластического типа, выраженная симпатикотония и максимальные усиленные исходные адгезивные свойства нейтрофилов и их рецепция MCP-1 являются прогностическими критериями отсутствия эффекта от лечения преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии. Выбор выжидательной тактики при ведении пациенток с ранней тяжелой преэклампсией ассоциируется с исходно повышенными показателями относительного содержания CD11b+ нейтрофилов и CCR5+ лимфоцитов в периферической венозной крови.

Впервые разработаны прогностические критерии эффективности лечения преэклампсии средней тяжести, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией - относительное содержание CCR2+ нейтрофилов в венозной крови и уровень среднего артериального давления, определенные при поступлении в стационар.

Полученные данные позволили разработать программу ведения беременных женщин, включающую этапы прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритм

дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; персонализированного выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств, что имеет особо важное значение.

### Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенное к ходе данного исследования углубленное изучение клинических данных, молекулярно-генетических, функциональных, иммунологических, патоморфологических параметров позволили существенно дополнить и расширить фундаментальные представления о патогенезе гипертензивных расстройствах различного генеза.

Научно обоснованы и предложены акушерско-гинекологической практике новые способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе, у пациенток с хронической артериальной гипертензией, подтвержденные свидетельствами о государственной регистрации на программы для ЭВМ.

Разработаны дополнительные дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств различного генеза, приоритет которых подтвержден патентами на изобретения, прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести, критерии выбора тактики ведения беременных с тяжелой ранней преэклампсией.

Предложена персонализированная программа ведения беременных, включающая этапы прогнозирования развития преэклампсии, алгоритм дифференциальной диагностики, математические модели прогноза эффективности лечения и тактики ведения женщин с различными видами гипертензивных расстройств, что должно способствовать повышению качества оказания медицинской помощи данному контингенту пациенток.

Материалы проведенного исследования достаточно освещены на многочисленных научно-практических конференциях, международных конгрессах. Автором опубликовано 56 печатных работ, из них 27 – в изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, получено 5 патентов на изобретение и 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. Печатные работы, опубликованные по теме диссертации, отражают собой полученные автором данные в полном объеме.

Полученные результаты используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России и кафедре акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

Материалы исследования нашли свое применение в работе акушерской клиники, женской консультации №1 ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

#### Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и качество оформления

Материалы диссертации изложены на 484 страницах машинописного текста и хорошо иллюстрированы. Диссертация построена по традиционной схеме, включающей в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 главы, содержащих результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы состоит из 550 источников и содержит достаточное число цитируемых работ отечественных и зарубежных авторов.

Во введении кратко и убедительно обоснована актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, приведены сведения об апробации и реализации полученных в ходе



исследования научных данных. Описывается личный вклад автора в проведенное исследование, приводятся данные о структуре диссертации и основных публикациях автора.

В главе, посвященной обзору литературы, дан глубокий анализ мнения отечественных и зарубежных исследователей по вопросам о медико-биологических факторах риска развития преэклампсии, патогенетических аспектах прогнозирования преэклампсии и дифференциальной диагностики различных гипертензивных расстройств у беременных.

В главах, посвященных собственным исследованиям, Рокотянской Е.А. дана последовательная, достоверная оценка результатов клинических, молекулярно-генетических, функциональных, иммунологических, морфологических методов исследования. Соискатель существенно расширяет фундаментальные представления о патогенезе гипертензивных расстройств различного генеза. Полученные результаты позволяют предложить новые способы прогнозирования развития преэклампсии, в том числе, у женщин с хронической артериальной гипертензией; разработать дополнительные дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств различного генеза у беременных, а также прогностические критерии утяжеления преэклампсии средней тяжести и выбора схемы антигипертензивной терапии при различных видах артериальной гипертензии. Особого внимания заслуживают разделы, посвященные оценке влияния антигипертензивной терапии на ряд функциональных и иммунологических изученных параметров. Большую значимость имеют полученные прогностические критерии выбора активной или выжидательной тактики ведения беременных с тяжелой ранней преэклампсией, в том числе, у беременных с хронической артериальной гипертензией. Результаты работы убедительно и последовательно демонстрируют целесообразность персонализированного подхода к ведению беременных женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Анализ полученных данных, четкая последовательность и убедительность изложения позволили Рокотьянской Е.А. обеспечить целостность и аргументированность всех положений и выводов.

Оформление диссертационной работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и рекомендаций сомнений не вызывает. Выводы полностью раскрывают поставленные в исследовании задачи и являются доказанными научными фактами.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость данного исследования. Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### Заключение

Диссертация Рокотьянской Елены Аркадьевны на тему "Патогенетическое обоснование персонифицированной программы ведения беременных женщин при гипертензивных расстройствах" является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение научно-практической задачи по выявлению фундаментальных представлений о патогенезе гипертензивных расстройств различного генеза и разработке персонифицированной программы ведения пациенток, состоящей из этапов прогнозирования преэклампсии, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией; алгоритма дифференциальной диагностики артериальной гипертензии различного генеза и определения степени тяжести преэклампсии; выбора схемы антигипертензивной терапии и тактики ведения беременных женщин с различными видами гипертензивных расстройств.

Работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (в ред. Постановления правительства РФ от 28.08.2017

№ 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор Рокотянская Елена Аркадьевна, достойна присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 - "Акушерство и гинекология".

Официальный оппонент

профессор кафедры акушерства и гинекологии

педиатрического факультета ФГБОУ ВО

«Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

14.01.01 – Акушерство и гинекология  Шалина Раиса Ивановна

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Телефоны: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-61-29

Подпись д.м.н., профессора Шалиной Раисы Ивановны заверяю

