

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
учреждение
«Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства
и младенчества» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
**(ФГБУ «НИИ ОММ»
Минздрава России)**

✉ ул.Репина, д.1, Екатеринбург, 620028
☎ (343) 371-87-68, 371-10-57, факс 371-87-73
ОГРН 1026602333944 ОКПО 01966845
ИНН 6658021459 КПП 665801001
E-mail: omm@niiomm.ru
www: niiomm.ru

№ _____
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Уральский
научно-исследовательский
институт
охраны материнства и
младенчества»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н. Мальгина Г.Б.



«*af*» _____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Панащатенко Анны Сергеевны на тему «Клинико-диагностическое
значение и функциональное состояние В-лимфоцитов при
гипертензивных расстройствах у беременных», представленной на
соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология**

Актуальность темы диссертационной работы

Гипертензивные расстройства при беременности являются одной из наиболее сложных проблем современного акушерства и занимают ведущее место в структуре материнской смертности. В настоящее время гипертензивные осложнения, наряду с акушерскими кровотечениями и сепсисом, вошли в тройку предотвратимых причин 40,3% материнской смертности в Российской Федерации. В настоящее время частота гипертензивных расстройств у беременных составляет от 5,4 до 32,3% и не

имеет тенденции к снижению. Современные репродуктивные тенденции, ассоциированные с отложенным материнством, в сочетании с высокой распространенностью гипертонической болезни и ожирения в современной популяции женщин репродуктивного возраста приводят к высокой распространенности гипертензивных осложнений при беременности и ухудшению перинатальных исходов.

Гипертензивные расстройства при беременности значимо увеличивают риски развития плацентарной недостаточности, преждевременных родов, внутриутробной гипоксии и задержки роста плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, маточных кровотечений в родах и послеродовом периоде. Развитие данных осложнений беременности - следствие комплекса патогенетических факторов, среди которых одним из ключевых является неадекватный ответ иммунной системы матери на наступление и развитие беременности с эффекторным поражением эндотелия сосудов. По данным литературы известно, что у женщин с преэклампсией проявляются признаки, сходные с различными хроническими воспалительными заболеваниями, такие как повышение количества провоспалительных цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов, а также наличие в крови матери аутоантител. Было показано, что большую часть патофизиологических реакций, связанных с преэклампсией, могут определять аутоантитела к рецептору 1 типа ангиотензина II (AT1-AA), антитела к фосфолипидам мембран, к эндотелию сосудов и пр. Все это наглядно показывает значимость реакций В-лимфоцитов в развитии данного осложнения беременности. Одним из проявлений поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии является гипертензивное ремоделирование сосудов, заключающееся в изменении структуры и свойств сосудистой стенки. Некоторые ученые акцентируют внимание на патогенетической роли субклинического воспаления и дисфункции эндотелия в повышении жесткости артериального русла у пациентов с артериальной гипертензией. Работы по определению взаимосвязи показателей эластичности

сосудистой стенки и дифференцировки В-клеток у беременных с гипертензивными расстройствами практически отсутствуют.

Несмотря на многочисленные научные изыскания, посвященные гипертензивным расстройствам при беременности, проблемы эффективной диагностики и лечения остаются далеки от своего окончательного решения. Более того, у женщин, перенесших тяжелую преэклампсию и другие гипертензивные расстройства при беременности, отмечается высокая частота инвалидизации, эндокринных нарушений, развитие гипертонической болезни и хронической патологии почек.

Таким образом, диссертационная работа Панащатенко Анны Сергеевны посвящена актуальной проблеме современного акушерства – поиску новых патогенетических механизмов формирования гипертензивных осложнений беременности для разработки новых критериев эффективности терапии и улучшения перинатальных и материнских исходов.

Связь работы с планами соответствующей отрасли науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Панащатенко А.С. «Клинико-диагностическое значение и функциональное состояние В-лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных» включена в план государственного задания по научно-исследовательской работе № 056-00105-21-00 федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках реализации научной платформы «Репродуктивное здоровье» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 281 от 30 апреля 2013 г). Одной из задач научной платформы «Репродуктивное здоровье», является «разработка новых методов диагностики и лечения в период беременности, в родах и в послеродовом периоде».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений. Автором было установлено, что гипертензивные расстройства при беременности ассоциированы с изменениями дифференцировки и функциональной активности периферических В-лимфоцитов. При всех формах гипертензивных расстройств различного генеза у беременных имеет место изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов, проявляющееся увеличением уровня В1-клеток и терминально-дифференцированных форм В-лимфоцитов на фоне снижения содержания регуляторных В-лимфоцитов и сывороточного уровня цитокинов, регулирующих пролиферацию клеток. Впервые было установлено, что тяжелая преэклампсия ассоциируется со значимым снижением уровня регуляторных В-лимфоцитов.

В диссертационном исследовании Панащатенко А.С. впервые детализирована динамика изменений цитокинового баланса у пациенток с различными формами гипертензивных расстройств при беременности. Было установлено снижение сывороточного уровня интерлейкинов IL-2 и IL-15, а у беременных с преэклампсией – повышение содержание IL-9 и IL-13.

Диссертантом впервые определено, что у беременных с гипертензивными расстройствами уровни В-клеток, В1, Vreg, В-клеток памяти и плазмоцитов, коррелируют с показателями артериального давления и скоростью распространения пульсовой волны в зависимости от формы артериальной гипертензии.

Панащатенко А.С. впервые установлено, что относительное содержание в периферической крови беременных плазмоцитов является предиктором эффективного ответа на лечение умеренной преэклампсии.

Таким образом, автору удалось получить ценные научные результаты об изменении В-клеточного звена иммунитета у женщин с различными формами гипертензивных расстройств, позволяющие существенно расширить ранее

имеющиеся научные представления в данной области. Особую ценность имели результаты иммунологических показателей у женщин с хронической артериальной гипертензией с присоединившейся преэклампсией, поскольку в современной литературе эти данные практически отсутствуют.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные автором результаты, безусловно, имеют важное теоретическое и практическое значение. Впервые были проанализированы иммунологические механизмы изменения сосудистой резистентности и тонуса сосудов, определяющие прогноз прогрессирования преэклампсии и эффективность антигипертензивной терапии при беременности. На основании проведённого анализа полученных результатов диссертантом был разработан новый способ прогнозирования положительного эффекта от лечения умеренной преэклампсии. Данный способ прошёл предрегистрационные испытания в акушерской клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Автором диссертационной работы предложены новые дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические предикторы тяжести и дебюта преэклампсии, основанные на определении комплекса иммунологических показателей, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для формирования групп риска развития данной патологии. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии для обучения ординаторов по специальности «Акушерство и гинекология» и врачей акушеров-гинекологов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность полученных в работе результатов, обоснованность научных положений, выводов и заключений не вызывает сомнения и базируется на продуманном методическом и методологическом подходе к выполнению диссертационного исследования. Работа проведена на достаточном клиническом материале: обследовано 223 беременных с артериальной гипертензией различного генеза и 72 нормотензивных беременных женщин. Для решения поставленных задач у всех женщин проведен базовый спектр обследования, а также современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Определены четкие критерии включения и исключения в обследуемых группах. Доказательность научных положений и выводов, эффективность алгоритмов и значимость прогностических моделей обоснованы современными методами статистического анализа.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Панащатенко А.С. изложена на 194 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком. Цель работы соответствует теме исследования, задачи, сформулированные автором, помогают в раскрытии цели. Структура и содержание глав диссертационной работы, построены в логической последовательности. Библиографический список достаточен, содержит 299 источников литературы, из них - 126 отечественных и 173 - иностранных авторов.

Обзор литературы в достаточной степени отражает современное состояние проблемы гипертензивных расстройств у беременных. Проведенный литературный анализ является логической базой для анализа собственных данных автора.

Во второй главе описаны дизайн исследования, контингент, критерии включения в исследование и исключения, материал и методы исследования.

Три главы диссертации, посвященные результатам собственных исследований. Автором подробно изложены результаты клинической оценки течения беременности и ее исходов в зависимости от вида развившихся гипертензивных осложнений и их сочетания. Доказано, что развитие преэклампсии, особенно в случае ее присоединения к хронической артериальной гипертензии, значительно повышает риск перинатальных осложнений, в том числе преждевременных родов, оперативного родоразрешения, формирования задержки роста плода и неонатальных осложнений. Присоединение преэклампсии к хронической артериальной гипертензии дополнительно повышает риск развития врожденной пневмонии у новорожденных.

В четвертой главе проанализированы результаты функциональных исследований беременных с гипертензивными расстройствами. По данным суточного мониторирования артериального давления установлено, что для пациенток с преэклампсией характерно повышение среднего и максимального систолического и диастолического артериального давления, показателей нагрузки повышенным артериальным давлением в дневное и ночное время по сравнению с женщинами с хронической артериальной гипертензией. Доказано, что для всех пациенток с гипертензивными расстройствами характерно повышение показателей, отражающих жесткость артерий мышечного и эластического типов.

Пятая глава диссертационной работы посвящена анализу В-клеточного звена иммунитета при гипертензивных расстройствах у беременных. Выявлены особенности циркуляции В-клеток в сыворотке периферической крови при данных осложнениях беременности, заключающиеся в повышении относительного содержания В1-клеток, плазматических клеток, клеток памяти и снижении уровня регуляторных В-клеток, IgM, IL-2 и IL-15. Установлены особенности функционирования В-клеточного иммунитета в

зависимости от тяжести течения преэклампсии и сроков ее возникновения. Впервые выявлены корреляционные взаимосвязи между особенностями циркулирующих популяций В-клеток и клиническими и функциональными показателями гемодинамики у беременных с гипертензивными расстройствами.

В обсуждении результатов проводится сопоставление полученных автором результатов с имеющимися данными в отечественной и зарубежной литературе. Работа хорошо проиллюстрирована и содержит подробные результаты статистического анализа, необходимые для обоснования сделанных выводов. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют важность для врачей акушеров-гинекологов.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В качестве научной дискуссии хотелось бы задать два вопроса:

1. Каков возможный патогенетический механизм выявленной в Вашем исследовании взаимосвязи показателей скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа у пациенток с тяжелой преэклампсией и степени дифференцировки популяции В-клеток циркулирующих в периферической крови?

2. По Вашим данным иммунологические реакции, обусловленные активацией В-лимфоцитов, играют важную роль в изменении структуры и сопутствующем воспалении сосудистой стенки, что сопряжено с более высокой циркуляцией В-клеток в периферической крови (в том числе плазмоцитов). Чем в связи с этим обусловлен более высокий уровень циркулирующих плазмоцитов (CD19+CD20-CD38+) у пациенток с эффективным ответом на терапию умеренной преэклампсии по сравнению с беременными, которые эффективно не отвечали на терапию?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

В автореферате диссертации изложено основное содержание работы, представлен фактический материал, полученный соискателем. Приведено

подробное описание материалов и методов, использованных в работе, дающее полноценное представление о методологии проведенного исследования. Автореферат соответствует основным идеям и выводам диссертации, позволяет оценить ее новизну, практическую и научную значимость. В автореферате диссертации приведено достаточное количество фактического материала для обоснования выводов и практических рекомендаций.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Помимо этого, материалы исследования изложены на 10 конференциях и форумах различного уровня. Научные публикации в полной мере отражают полученные результаты диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Панащатенко Анны Сергеевны на тему «Клинико-диагностическое значение и функциональное состояние В-лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - улучшение качества диагностики и дифференциальной диагностики различных форм гипертензивных расстройств при беременности на основании комплексной оценки состояния В-клеточного звена иммунитета, имеющей важное значение для медицины, а именно для акушерства и гинекологии и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на

соискание ученых степеней, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), а ее автор Панащатенко Анна Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Диссертация и отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Панащатенко Анны Сергеевны на тему «Клинико-диагностическое значение и функциональное состояние В-лимфоцитов при гипертензивных расстройствах у беременных» обсуждён и утвержден на заседании Ученого Совета ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 25.01.2022 г.).

Доктор медицинских наук, доцент,
Заместитель директора
по научно-исследовательской работе
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Мелкозерова Оксана Александровна

Подпись Мелкозеровой О.А. заверяю.
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Бычкова Светлана Владимировна

620028, г. Екатеринбург
ул. Репина, д.1
e-mail: omm@niiomm.ru
<http://niiomm.ru>
Телефон: 8 (343) 371-87-68