

«УТВЕРЖДАЮ»:

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук,

профессор

Бекезин Владимир Владимирович



« 1 » февраль 2020 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Парамоновой Екатерины Константиновны на тему: «Клинические, генетические и функциональные особенности у беременных с артериальной гипертензией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Кардиология

#### **Актуальность темы исследования**

Артериальная гипертензия является одним из наиболее частых осложняющих беременность заболеваний. Так в Российской Федерации этот показатель составляет 5 – 30 %. По данным мировой статистики отмечается отчетливый тренд роста распространенности гипертензивных расстройств во время гестации, а также ассоциированных с ними факторов сердечно-сосудистого риска. Повышенное артериальное давление (АД) во время беременности многократно повышает риск развития нарушений мозгового кровообращения, острой почечной и печеночной недостаточности, кровоизлияний в сетчатку глаз. Кроме того, гестация на фоне артериальной гипертензии ассоциируется с крайне высокой частотой неблагоприятных исходов для матери, плода и новорожденного. Артериальная гипертензия у беременных объединяет ряд разнообразных по своему патогенезу, распространенности, клинике и исходам заболевания. Так среди форм гипертензионного синдрома во время гестации выделяют, в том числе преэклампсию и хроническую артериальную гипертензию. С процессом развития артериальной гипертензии у беременных связывают множество средовых факторов. Однако подавляющее большинство беременностей,

находясь под влиянием этих факторов, не осложняются гипертензивными расстройствами, а значит, генетическая предрасположенность играет важнейшую роль в развитии этих заболеваний. Пополняется круг генов-кандидатов, влияющих на риск преэклампсии и хронической артериальной гипертензии, однако воспроизводимость результатов исследования генетических ассоциаций в различных популяциях оказывается невозможной, а значит, механизмы наследования различных форм артериальной гипертензии остаются неизученными. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важнейшую роль в патогенезе артериальной гипертензии у беременных, включая влияние на тонус резистивных сосудов и метаболизм электролитов. Однако данные об особенностях РААС и экскреции натрия у пациенток с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией в формате генотип-фенотипического исследования в научных публикациях представлены недостаточно.

Таким образом, диссертационная работа Парамоновой Екатерины Константиновны, целью которой является изучение клинико-функциональных и генетических особенностей течения артериальной гипертензии у беременных для разработки адекватных профилактических мероприятий, несомненно, актуальна для кардиологии.

### **Научная новизна исследования**

Автором впервые представлены новые сравнительные данные об ассоциированных факторах риска, клинических и гемодинамических характеристиках, а также исходах гестации для матери и плода у пациенток с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией. Впервые установлено, что частота молекулярных вариантов генов аддуцина 1, толл-подобного рецептора 4, альдостеронсинтаза, ангиотензиногена и интерлейкина 10 определяют генетическую предрасположенность к различным формам артериальной гипертензии у беременных, а также особенностям течения хронической артериальной гипертензии во время гестации. Установлены новые гемодинамические предикторы преэклампсии и эффективности гипотензивной терапии у пациенток с хронической артериальной гипертензией. Впервые с помощью сравнительного анализа показателей РААС и экскреции натрия в подгруппах генотипов выявлены особенности звеньев патогенеза преэклампсии и хронической артериальной гипертензии.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что полученные результаты по данным генотипирования позволяют понять

механизмы наследования преэклампсии и хронической артериальной гипертензии, а так же использовать генетические маркеры в качестве критериев оценки риска этих заболеваний у беременных. Кроме того, анализ связи локусов генов с уровнем контроля АД при гипотензивной терапии и риском преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией устанавливает направление наследования этих особенностей течения заболевания. Данные 24-часового мониторинга АД дают оценку механизмам формирования различных форм артериальной гипертензии у беременных, а также являются предикторами эффективности гипотензивной терапии и риска преэклампсии у пациенток с хронической артериальной гипертензией. Анализ особенностей РААС и экскреции натрия у пациенток с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией позволяет раскрыть звенья патогенеза этих формы гипертензивных расстройств, а также быть основой мероприятий по профилактике указанных заболеваний.

#### **Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные автором результаты могут быть внедрены в лечебно-диагностический процесс учреждений, оказывающих стационарную и амбулаторно-поликлиническую помощь беременным с хронической артериальной гипертензией, а также пациенткам высокого риска по развитию преэклампсии. Кроме того, результаты исследования и предложенные в работе практические рекомендации могут быть использованы в педагогической деятельности для преподавания профильных дисциплин на кафедрах терапевтического профиля в заведениях высшего медицинского образования, а также на факультетах дополнительного профессионального образования.

#### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Положения, сформулированные в диссертации, представляют собой обоснованные и логично представленные данные собственных исследований. В работе использованы современные методы анализа, включающие генетические исследования, данные 24-часового мониторинга АД, а также показатели РААС и экскреции натрия. Результаты исследований позволили получить значимую информацию о механизмах развития преэклампсии и хронической артериальной гипертензии, а также разработать предикторы, ассоциированные с событиями гестации у пациенток с исходной формой гипертензивного расстройства. Подбор статистических методик, проведенных в диссертации, отражает строгие критерии, предъявляемые к анализу в биостатистике. Работа

выполнена на высоком научно-методическом уровне, выборки пациенток достаточны и аргументированы критериями включения и исключения для каждой из групп. Выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и определяют конкретные пути для их реализации.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация построена по традиционному плану. Она изложена на 139 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 13 рисунками и 46 таблицами, что облегчает восприятие материала. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня условных сокращений, списка литературы. Библиографический список включает 245 работ, из них 71 принадлежит отечественным, 174 – зарубежным авторам. Во введении обоснована актуальность проблемы, степень разработанности темы, сформулирована цель и задачи исследования, изложена научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, результаты апробации материалов диссертации, личный вклад автора в исследование.

Обзор литературы написан подробно, четко и структурировано, все стороны охарактеризованы все рассматриваемые аспекты, включая современные данные об эпидемиологии, определении, классификации гипертензивных расстройств у беременных.

Глава «Материалы и методы исследования» представлена детальным и поэтапным описанием структуры исследования. Методики исследования отобраны согласно поставленным задачам. Обращает на себя внимание разносторонний и полный объем представленных методов исследования.

В главе «Результаты собственных исследований» приводятся подобные данные клинического обследования 365 беременных, разделенных на 3 группы, две основных, представлены пациентками с артериальной гипертензией (группа беременных с преэклампсией и с хронической артериальной гипертензией) и контрольной. Первый раздел главы посвящен анализу клинических и функциональных характеристик основных групп и группы контроля. Далее излагаются результаты ассоциативного анализа генетических маркеров с риском преэклампсии и хронической артериальной гипертензии. Два раздела отведены анализу генетических и гемодинамических ассоциаций с риском преэклампсии и уровнем контроля уровня АД у беременных с хронической артериальной гипертензией. Далее приводятся данные об особенностях РААС у

беременных с различными формами гипертензионных расстройств. Глава наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Следует отметить четкую структуру излагаемого материала и аргументированное использование адекватных методов статистической обработки данных.

Выводы и практические рекомендации строго аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

В заключении автор подводит итоги проделанной работы, на основании которых делает выводы и дает практические рекомендации, которые четко сформулированы и соответствуют основным положениям диссертации. Диссертация написана научным литературным языком и не вызывает принципиальных замечаний. Автором проделан большой объем работы, которую можно считать завершённой. Результаты исследования представлены в 14 научных публикациях, из которых 6 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертации, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертация Парамоновой Екатерины Константиновны на тему «Клинические, генетические и функциональные особенности у беременных с артериальной гипертензией» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи кардиологии – изучение клинико-функциональных и генетических особенностей течения различных форм артериальной гипертензии у беременных для разработки адекватных профилактических мероприятий среди этих пациенток, что имеет существенное значение для медицинской практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Парамоновой Екатерины Константиновны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений 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 по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Диссертационная работа и отзыв на кандидатскую диссертацию Парамоновой Екатерины Константиновны обсужден на заседании кафедры

госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (от « 10 » февраля 2020 г., протокол № 5 ).

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Смоленский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность 14.01.05 – Кардиология)

Козырев Олег Анатольевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России  
214019, г. Смоленск, улица Крупской, д.28.  
Тел. +7-4812-554716, e-mail: [uch@smolgm.ru](mailto:uch@smolgm.ru) Web-сайт: <http://smolgm.ru>