

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Михина Вадима Петровича о научно-практической значимости диссертационной работы Парамоновой Екатерины Константиновны «Клинические, генетические и функциональные особенности у беременных с артериальной гипертензией», представленной в диссертационный совет Д 208.099.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия у беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицинской науки и практики, что обусловлено широкой распространенностью патологии, высоким риском осложнений, недостаточным контролем уровня артериального давления (АД). Распространенность артериальной гипертензии у беременных достигает до 30%, что связано с наличием поли- и коморбидной патологии, широкому распространению среди женщин детородного возраста факторов сердечно-сосудистого риска, а осложнения гипертонии составляют около четверти случаев в структуре причин материнской и перинатальной смертности (Н.И.Клименченко, 2017).

Женщины с развитием артериальной гипертензии в период беременности имеют в последующем высокий риск манифестации сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и ожирения (А.В.Климов, 2018). Вместе с тем этиологические факторы и пусковые патогенетические механизмы развития отдельных форм артериальной гипертензии у беременных (преэклампсии и хронической артериальной гипертензии)

остаются предметом серьезных дискуссий и окончательно не установлены (Н.А. Бичан и соавт., 2019). Сложности в исследовании артериальной гипертензии при беременности обусловлены целым рядом ограничений как в параклинических методах, так и в объемах фармакологических вмешательств у такой категории пациентов.

Одним из важных на сегодняшний день направлений в прогнозировании развития гипертензии беременных, ее профилактике и ранней коррекции являются исследования целого ряда генетических полиморфизмов генов, ассоциированных с патогенетическими механизмами развития и прогрессирования гипертензивных расстройств и их осложнений (H.Choi et al., 2018). Однако распространенность генотипов риска имеет значительную популяционную вариабельность и не может быть использована повсеместно, что требует оценки генетической составляющей гипертензивных расстройств у беременных, применительно к конкретному региону проживания.

Особой интерес, в этой связи, имеет определение взаимосвязи полиморфизмов генов с фенотипическими проявлениями артериальной гипертензии - характером клинического течения конкретного гипертензивного расстройства, степень и интенсивность вовлечения органов-мишеней, состояние суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма, состояния параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также экскреции натрия, в зависимости от формы заболевания. Оценка указанных составляющих, определяющих клиническую манифестацию гипертензии и патогенетические подходы к ее коррекции, позволит определить роль и степень влияния генетических факторов на течение болезни, а также установить возможности первичной профилактики гипертензии и оптимизировать подходы к ее лечению.

Однако исследования в этой области малочисленны, а работы, посвященные генотип-фенотипическим ассоциациям у беременных с артериальной гипертензией в настоящее время носят предварительный

характер. До сегодняшнего дня фактически не определены приоритетные факторы риска и прогностические маркеры развития эклампсии, не установлена взаимосвязи нарушений суточного профиля артериального давления и его вариабельности с риском развития эклампсии и эффективностью гипотензивной терапии. В этой связи работа Е.К. Парамоновой, посвященная верификации факторов риска эклампсии, определению характерных для эклампсии генотипических полиморфных локусов и их ассоциации с наиболее негативными нарушениями суточного профиля артериального давления, а также определению значимых предикторов низкой эффективности медикаментозной терапии при эклампсии, безусловно, является актуальной и крайне важной для клинической практики исследованием.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных автором результатов, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Работа выполнена на большом объеме клинического материала, полученного в результате обследования и наблюдения 255 беременных женщин с артериальной гипертензией и 110 беременных без сердечно-сосудистой патологии. Автором использованы высокоинформативные методы типирования однонуклеотидных полиморфизмов генов, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографическая оценка параметров центральной гемодинамики и морфо-функциональных показателей сердца, радиоиммунные методы определения содержания в крови активного ренина, альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента. Перечень представленных методов исследования позволил автору получить значимую информацию о закономерностях патогенеза

различных форм артериальной гипертензии у беременных. Выбранные для обработки полученных результатов статистические методы соответствуют самым строгим современным критериям, предъявляемым к статистическому анализу качественных и количественных фактических данных.

Положения, сформулированные в диссертации Парамоновой Е.К., представляют собой обоснованные, аргументированные и логично вытекающие из полученных данных результаты собственных исследований, которые позволили разработать новые подходы прогнозирования особенностей течения гипертензивных расстройств во время гестации.

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

Автором впервые получены данные о факторах риска, клинико-функциональных особенностях, а также исходах гестации у пациенток с различными формами артериальной гипертензии. Впервые из перечня анализируемых полиморфизмов генов, установлены генетические маркеры, ассоциированные с предрасположенностью к артериальной гипертензии у беременных в зависимости от формы заболевания, а также особенностей течения гестации среди женщин с хронической артериальной гипертензией. Выявлены новые клинические и гемодинамические предикторы преэклампсии и уровня контроля АД при проведении гипотензивной терапии у пациенток с хронической артериальной гипертензией. Впервые изучены в сравнительном плане особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией, включая подгруппы генотипов, влияющих на риск анализируемых гипертензивных расстройств. Проведена детальная оценка взаимосвязи состояния ренин-ангиотензиновой системы и показателей центральной гемодинамики с полиморфизмом отдельных генетических локусов у беременных женщин с артериальной гипертензией.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Парамоновой Екатерины Константиновны выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет существенное значение для решения актуальных задач современной кардиологии - прогноза артериальной гипертензии во время гестации и оптимизация ее фармакологической коррекции.

Результаты оценки частоты распределения аллелей и генотипов полиморфных сайтов, в исследованных генах-кандидатах различных форм артериальной гипертензии у беременных позволяет понять механизмы наследования этих заболеваний, а так же использовать генетические маркеры в качестве критериев оценки риска гипертензивных расстройств во время гестации.

Данные суточного мониторирования АД, проводимого в течение гестации, позволяют проанализировать изменения гемодинамики у женщин с хронической артериальной гипертензией, а также выявить особенности патогенетических механизмов преэклампсии в различных группах беременных. Вместе с тем, автором диссертации убедительно показано, что анализ данных суточного мониторирования артериального давления у беременных с хронической артериальной гипертензией в первом триместре гестации позволяет выделить предикторы развития преэклампсии, эффективности гипотензивной терапии, что позволяет оптимизировать экспертизу прогноза развития и коррекции указанных осложнений.

Анализ особенностей состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией позволяет, с учетом установленных особенностей патогенетических механизмов указанных гипертензивных расстройств, обосновать мероприятия для профилактики прогрессирования артериальной гипертензии и ее осложнений в период гестации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором диссертации результаты могут быть использованы в лечебно-диагностическом процессе учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь беременным с хронической артериальной гипертензией и гестационной формой артериальной гипертензии, преэклампсией. Кроме того, результаты исследования и предложенные в диссертации практические рекомендации могут быть внедрены в образовательный процесс для преподавания профильных дисциплин на кафедрах терапевтического профиля в заведениях высшего медицинского образования по программам специалитета, а также при подготовке к профильной аккредитации на факультетах дополнительного профессионального образования.

Личное участие автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования и реализации всех этапов работы, анализ и обобщение данных научной литературы, посвященных исследованию артериальной гипертензии у беременных. Автором лично разработан дизайн исследования, проведено формирование выбор беременных и выбор методов статистического инструментария, принятого для применения в биомедицинских исследованиях. Автором самостоятельно сделаны выводы, сформулированы положения, выносимые на защиту, практические рекомендации, логично вытекающие из материалов диссертационной работы.

Общая характеристика работы, оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация имеет традиционное построение. Текст работы изложен на 149 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список

литературы включает 71 отечественных и 174 зарубежных источников. Представленные в диссертации материалы наглядно иллюстрированы 46 таблицами и 13 рисунками.

В разделе «Введение» кратко обоснован выбор темы исследования, представлены цели и задачи. Формулировка цели исследования полностью отражает содержание и суть работы. Задачи исследования изложены четко и конкретно, соответствуют цели исследования. Убедительно изложена научная новизна исследования, которая не вызывает сомнения. Также достаточно полно характеризуются использованные методы исследования, применение которых позволило получить данные, необходимые для обоснования сформулированных выводов и практических рекомендаций.

В обзоре литературы автор демонстрирует хорошее знание современных научных исследований по избранной тематике. Сформулировано современное представление о клинико-генетических ассоциациях у беременных с разными формами артериальной гипертензии.

Представленный в обзоре литературы материал позволяет выделить вопросы, являющиеся предметом дискуссии (распределение полиморфизмов генов-кандидатов, особенностей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и параметров гемодинамики у беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией). В конце каждого раздела главы сделано заключение, обосновывающее необходимость выполнения собственных исследований, сформулированных в цели и задачах диссертации.

В главе «Материалы и методы исследования» изложена методика и критерии включения в исследование, приведена сравнительная характеристика групп исследования. Для решения поставленных задач были сформированы выборки из двух основных групп беременных и контрольной группы. В основные группы вошли 255 пациенток, у которых на основании клинических признаков диагностирована артериальная гипертензия: 115 пациенток с преэклампсией и 140 женщин с хронической артериальной гипертензией.

Важно отметить, что автор отдельно выделяет подгруппы беременных с хронической артериальной гипертензией в зависимости от присоединения преэклампсии и уровня контроля артериального давления на фоне гипотензивной терапии, а также контрольную группу из 110 беременных.

В диссертации представлен обширный исследовательский инструментарий, включающий генотипирование полиморфных локусов генов, суточное мониторирование артериального давления, анализ параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и суточной экскреции натрия с мочой.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик биостатистики, которые четко позволяют аргументировать значимость различий между выборками и вероятность событий, связанных с особенностями течения беременности. При сравнении независимых выборок применялся критерий Стьюдента и Манна-Уитни. При анализе качественных данных - критерий χ^2 или точный Фишера. Для определения значимости предикторов использован метод логистической регрессии и анализ кривой ROC. Расчеты выполнены с помощью лицензионных статистических программ.

Глава «Результаты собственных исследований» посвящена полной клинико-anamnestической сравнительной характеристике обследованных пациенток в зависимости от формы артериальной гипертензии и контрольной группы, включая анализ факторов сердечно-сосудистого риска, гемодинамических и биохимических показателей. Кроме того, детально представлен анализ течение беременности и её исходы в зависимости от формы артериальной гипертензии, что позволило оценить влияние течения преэклампсии и хронической артериальной гипертензии на исходы гестации.

Следующие разделы главы посвящены детальному анализу ассоциаций полиморфизмов генов с риском преэклампсии и хронической артериальной гипертензии, что позволило установить дифференцированный характер влияния генотипа на предрасположенность к этим заболеваниям.

Изучению ассоциации полиморфизма генов- кандидатов с клиническими особенностями течения гестации у беременных с хронической артериальной гипертензией (присоединение преэклампсии и недостаточная эффективность гипотензивной терапии) посвящены разделы 3.6 и 3.7. В этой части диссертации приводится характеристика гемодинамических особенностей у беременных с хроническим повышением артериального давления, предшествующих появлению преэклампсии и выявлению неконтролируемого течения гипертензивного расстройства. Результаты суточного мониторинга АД позволили автору выделить прогностические предикторы этих состояний и рекомендовать применять их в клинической практике.

Подробно представлен раздел собственных исследований, посвященный анализу особенностей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также суточной экскреции натрия с мочой у беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией. Здесь также приводятся данные о влиянии генотипа на показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и экскреции натрия, четко прослежен дифференцированный характер такого влияния, прямо зависящий от формы гипертензионного расстройства.

В разделе «Заключение» проводится подробное обсуждение полученных данных, их трактовка и сопоставление с современными данными отечественной и мировой литературы. Представленный в разделе анализ, обобщает и связывает воедино полученные результаты, а содержание раздела свидетельствует о глубокой квалифицированной проработке автором полученной информации.

Выводы соответствуют поставленным в исследовании задачам, представляются обоснованными и логично вытекают из результатов работы. Практические рекомендации также обоснованы, полностью соответствуют содержанию диссертационного исследования, содержат перечень конкретных предложений, позволяющих оптимизировать тактику ведения беременных с артериальной гипертензией.

Диссертация представляет собой законченное исследование, содержащее научную новизну, имеющее конкретное практическое значение и перспективы дальнейшей разработки указанной темы.

Диссертация написана живым литературным языком

Полнота изложения основных результатов исследования в научной печати, соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Содержание диссертации Парамоновой Е.К. полностью отражено в 14 научных публикациях, в том числе 6 статьях в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации, основные ее положения, выводы, практические рекомендации, а также перспективы дальнейшего исследования по выбранной теме.

Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на международных, всероссийских конгрессах и форумах, региональных научно-практических конференциях.

Вопросы и замечания

По оформлению, структуре и содержанию диссертационной работы замечаний нет. Однако в аспекте дискуссии можно отметить, что было бы целесообразно оценить взаимосвязь характера ремоделирования левого желудочка при гипертонии у беременных женщин с полиморфизмом генов и параметрами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что позволило бы определить возможность использования типа ремоделирования левого желудочка в качестве прогностического маркера развития гипертонии во время гестации. Однако указанное замечание носит не принципиальный характер и ни как не снижают научную и практическую значимость работы.

Вопросы к соискателю.

1. Чем обосновывается выбор представленных в диссертации тестируемых полиморфных локусов генов у беременных с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией?

2. С чем связан выбор срока беременности 14-20 недель для проведения суточного мониторирования АД с целью выявления предикторов развития преэклампсии и эффективности гипотензивной терапии у беременных с хронической артериальной гипертензией?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Парамоновой Екатерины Константиновны на тему: «Клинические, генетические и функциональные особенности у беременных с артериальной гипертензией» является завершенной научно-квалификационной работой, соответствует по специальности 14.01.05 - Кардиология, в которой решена актуальная научная задача современной кардиологии – повышение эффективности профилактики и лечения артериальной гипертензии во время беременности путем оценки клинико-функциональных и генетических особенностей течения гипертензивных расстройств во время гестации, определения прогностических маркеров развития тяжелой гипертензии, что позволит персонифицировать лечебно-диагностическую тактику профилактики гипертензионных осложнений и эклампсии у беременных женщин.

По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне и практической значимости полученных данных, эффективности реализации результатов работы диссертация Парамоновой Екатерины Константиновны на тему: «Клинические, генетические и функциональные особенности у беременных с артериальной гипертензией» соответствует требованиям п. 9 и п. 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской

Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой внутренних
болезней №2 федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: 14.01.05 – Кардиология)

Михин
Вадим Петрович

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Михина Вадима Петровича заверяю:

ученый секретарь ученого совета
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор биологических наук, доцент

4.03.2020



Медведева
Ольга Анатольевна

305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.3.
телефон: +7(4712)588-133
e-mail: kurskmed@mail.ru
сайт: www.kurskmed.com