

ОТЗЫВ

профессора кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Шалиной Раисы Ивановны по диссертации Азаматова Амира Руслановича на тему: «Патогенез, этапное прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность выполненного исследования

Диссертационное исследование Азаматова Амира Руслановича посвящено разработке оригинальной патогенетической концепции формирования преэклампсии, методов прогнозирования и ранней диагностики данного осложнения беременности. Представленная работа является своевременной в связи с сохраняющейся неизменно высокой позицией преэклампсии среди причин материнской и перинатальной смертности и заболеваемости. Так, результаты аудитов материнской смертности и «near miss» в Московской области за последние 5 лет показали, что среди их причин преэклампсия вышла на первое место. Проведенный анализ подтверждает, что клинические неудачи отчасти определяются значительной частотой тяжелых и осложненных форм преэклампсии уже при первичном контакте с пациентками, что связано со сложностями предикции данного осложнения. Можно проследить, что применяемые прогностические алгоритмы для формирования групп высокого риска реализации преэклампсии в таких крупномасштабных многоцентровых рандомизированных исследованиях, как ASPRE, HERPE, EPPI, основанные на клиническо-анамнестических данных, среднем артериальном давлении, пульсационном индексе маточных артерий, плацентарных факторах, имеют чувствительность всего лишь 5-30%. Апробация наиболее современных и общепринятых алгоритмов прогнозирования преэклампсии на российской популяции, включающих отношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к фактору роста плаценты,

оценку ассоциированного с беременностью протеина А, показала чувствительность тестов 30-60% для ранней преэклампсии и 20-40% для поздней, что отражает неудовлетворительную эффективность для практического применения. Большинство предлагаемых методов предикции разработаны на основе существующих взглядов на молекулярные механизмы формирования преэклампсии, учитывающих особенности нарушения инвазии цитотрофобласта и гестационной трансформации спиральных артерий, ведущих к ишемии плаценты с выбросом продуктов окислительного метаболизма, повреждающих сосудистый эндотелий. При этом до настоящего времени нет убедительных ответов на вопросы: «Имеется ли схожесть механизмов гестационной артериальной гипертензии с механизмами развития гипертензии вне беременности?», «Почему самые тяжелые случаи первичной плацентарной недостаточности с гипоксией и некрозами плацентарной ткани не реализуются в преэклампсию?», «Каковы условия, при которых эндотелиальная дисфункция способствует формированию гестационной артериальной гипертензии, а не реализуется в другие акушерские осложнения?», «Как с позиции плацентарной ишемии объяснить столь высокую частоту сочетания преэклампсии и гестационного сахарного диабета, достигающую 60-80%?». Все это нацеливает на поиск объяснения с новых патогенетических подходов к механизмам формирования преэклампсии, что и актуализирует диссертационную работу автора. Диссертант сосредоточил внимание на разработке принципиально новой концепции патогенеза преэклампсии, где данная патология рассматривается в качестве отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта метаболического синдрома, что нашло отражение в научно обоснованных методах прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии.

Таким образом, учитывая медицинскую и социальную значимость решаемой проблемы, можно констатировать, что работа является актуальной в научном плане и своевременной для практического здравоохранения.

Диссертационная работа выполнена согласно плану комплексной НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Проблемы репродуктивного здоровья женщин в

различные возрастные периоды и пути их решения» (номер государственной регистрации АААА-А21-121011990153-5).

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна научного исследования заключается, прежде всего, в том, что автором впервые объективизировано клиническое и лабораторное сходство преэклампсии и метаболического синдрома, доказывающее общность патогенетических механизмов формирования указанных патологий, которые характеризуются нарастанием патологической инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии, провоспалительного состояния и эндотелиально-гемостазиологических нарушений. При этом патологическая инсулинорезистентность и гиперинсулинемия рассматриваются в качестве базовых механизмов преэклампсии в связи с их первостепенной ролью в энергопластическом обеспечении плода.

Диссертантом впервые показано, что преэклампсия различных сроков манифестации (ранняя и поздняя) является единой клинической категорией с единым механизмом формирования, связанным с дисметаболическими нарушениями диабетогенного и атерогенного характера. При этом срок клинической реализации преэклампсии определяется наличием/отсутствием дополнительных повреждающих факторов (плацентарная ишемия, иммунные, инфекционные, токсические, девиации генных сетей, эпигенетическая дисрегуляция), которые потенцируют и ускоряют становление базовых звеньев патогенеза.

Проведенный автором глубокий математический и статистический анализ показателей, характеризующих дезадаптацию органов и систем беременной к нарастающим инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при развитии преэклампсии, послужил основой для разработки оригинальных высокоинформативных прогностических и диагностических комплексов.

Приоритет разработанных методов подтвержден патентом РФ на изобретение, 2 свидетельствами на программу для ЭВМ. Достоверность исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала (292

беременные), наличием репрезентативной выборки обследованных, информативными методами исследования, тщательно проведенной статистической и математической обработкой результатов.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Азаматова А.Р., как и их достоверность, определяется многосторонним анализом и обобщением достаточного количества современных научных работ российских и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме, представительностью и корректностью сбора информации, соответствующим цели и задачам дизайном исследования, адекватным подбором методов математического и статистического анализа. Высокий методический уровень исследования позволяет считать итоги диссертационной работы Азаматова Амира Руслановича аргументированными и достоверными.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные автором результаты позволили доказать связь между реализацией преэклампсии и патологическими инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, предпосылки формирования которых заложены в закономерностях формирования физиологической беременности, что открывает новый вектор в разработке высокоэффективных методов контроля течения беременности с новых патогенетических позиций. Практический взгляд на развитие ПЭ, с позиции отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта МС, позволяет оптимизировать оказание медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным, через совершенствование прогностических и диагностических методов.

Нужно отметить, что для практического здравоохранения применение на амбулаторном этапе разработанного метода этапного прогнозирования, включающего модели оценки индивидуального риска развития преэклампсии в I и

II триместрах гестации, объективизирует стратификацию беременных по группам риска и может служить основой для назначения или усиления профилактических мероприятий.

Предложенные дополнительные диагностические критерии в отношении развития преэклампсии тяжелой степени тяжести, представленные диагностическим индексом и математической моделью, позволяют своевременно диагностировать нарастание тяжести патологии, оптимизирует выбор врачебной тактики, что позволит снизить частоту осложненных форм ПЭ и обеспечит улучшение материнских и перинатальных исходов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 105 отечественных и 86 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 33 таблицами, 35 рисунками, 2 клиническими примерами.

Введение написано логично, убеждая в необходимости данного научного исследования. Цель исследования имеет четкую формулировку. В соответствии с поставленной целью определены 5 задач, указаны основные положения, выносимые на защиту, призванные полностью раскрыть тему диссертации. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Первая глава диссертационной работы «Обзор литературы» содержит разносторонний информационный блок, в котором приводятся дискуссионные аспекты существующих теорий преэклампсии, современные данные о феномене инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при физиологических процессах и при патологии, раскрываются вопросы патогенеза и диагностических критериев метаболического синдрома, вовлеченность дисметаболических процессов в развитии акушерской патологии. Автором подробно представлена информация о современных прогностических подходах к стратификации беременных по риску преэклампсии по данным результатов многоцентровых рандомизированных исследований, мета-анализов, кокрановских данных. Глава читается с большим

интересом, изложена в хорошем литературном стиле, ее отличает обоснованный критический подход к существующим в медицинской науке взглядам по изучаемой проблеме.

Материалы и методы исследования представлены во **второй главе**, где описаны этапы проведенного исследования, представлен дизайн исследования, дана медико-социальная и клиническая характеристика групп сравнения. Также подробно изложены сведения о методах исследования – ультразвуковых, иммуноферментных, иммунофлюоресцентных, биохимических, морфологических, методах оценки особенностей суточной динамики артериального давления и характеристик сна. Все методы исследования современны, стандартизованы, имеют высокую чувствительность. В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа, одномерной и многомерной логистической регрессии, ROC-анализа, тесты клинической эпидемиологии, что отражает многообразие статистической и математической обработки данных.

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований. Данные комплексного динамического обследования беременных групп сравнения позволили автору доказать выраженное клинико-лабораторное сходство преэклампсии и метаболического синдрома, которое проявляется в развитии патологических типов суточной вариабельности артериального давления (нондиппер, найтпикер), висцерального типа жировоголожения, эпизодов сонного апноэ, инсомнии, а также в формировании патологических инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, с которыми вторично ассоциированы дислипидемия атерогенного характера, гиперлептинемия и гиперурикемия, провоспалительные и иммунометаболические нарушения, оксидативный стресс, протромботический статус, гиперсимпатикотония, антиангиогенное состояние, ведущие к структурно-функциональным нарушениям сосудистого эндотелия с последующей реализацией симптомокомплекса в виде артериальной гипертензии, протеинурии и полиорганной недостаточности, характерных для преэклампсии и метаболического синдрома. Патогенетически значимые изменения в форме патологических инсулинорезистентности и

гиперинсулинемии, направленные на адекватное обеспечение энергопластическим ресурсом фетоплацентарного комплекса, выделены автором в качестве базовых механизмов формирования преэклампсии. В то же время Азаматовым А.Р. не отрицается возможность участия в развитии преэклампсии плацентарной ишемии, аутоиммунных процессов к эндотелию, тромбоцитам, нейроспецифических пептидов плода и др., рассматриваемых различными авторами в качестве ключевых, однако данные звенья патогенеза отнесены диссертантом к дополнительным альтеративным факторам, потенцирующим нарастание базовых (дисметаболических) механизмов преэклампсии, что нивелирует противоречия существующих теорий. Исходя из этого, автором предложена новая концепция формирования преэклампсии, рассматривающая ее развитие в качестве отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома.

Новые механизмы преэклампсии, выявленные на основе ранних лабораторных особенностей, применение многомерной логистической регрессии позволили разработать оригинальные прогностические модели для оценки индивидуального риска реализации данного осложнения беременности в 1 и 2 триместрах гестации. Указанные модели составили метод этапной риск-стратификации беременных и были запатентованы в качестве программы для ЭВМ: «Программа этапного прогнозирования индивидуального риска развития преэклампсии».

Кроме этого, результаты комплексного обследования беременных при клинической реализации преэклампсии, позволили автору разработать дополнительные высокоинформативные критерии, свидетельствующие о высокой вероятности трансформации умеренной преэклампсии в тяжелую. Предлагаемый диагностический индекс характеризуется отношением инсулина к фактору роста плаценты, что отражает взаимосвязь системных патофизиологических изменений при преэклампсии, связанных с базовыми механизмами (патологическими инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией), и локальных гестационных изменений, связанных со становлением и функционированием фетоплацентарного комплекса. При этом дополнение диагностического индекса оценкой типа суточного профиля артериального давления нашло отражение в модели ранней

диагностики тяжелой преэклампсии, интегративно объединяющей лабораторные и клинические особенности данной патологии, и, показавшей большую эффективность, чем изолированное применение диагностического индекса. На основе указанной модели была разработана программа для ЭВМ «Программа ранней диагностики тяжелой преэклампсии».

Венчает главу отдельный раздел, посвященный обоснованию авторской концепции преэклампсии как отдельного гестационного клинко-патогенетического варианта метаболического синдрома. Ярким украшением подглавы является уникальная схема формирования преэклампсии, где диссертант отразил всю широту и сложность патогенетических событий данного осложнения гестации, с последовательным переходом от «нормы беременности» к «норме компенсированной патологии» и «преэклампсии». Данная концепция представляет собой универсальный и всеобъемлющий механизм, гармонично интегрирующий и нивелирующий существующие противоречия преэклампсии.

В **заключении** автором с критических позиций проводится обсуждение полученных результатов и сопоставление с данными других авторов. Подробно анализируется наиболее значимый фактический материал. Диссертация решает важную научно-практическую задачу и представляет собой законченное логически выстроенное целое. Применение способа прогнозирования ранней и поздней преэклампсии (патент РФ), разработанных программ для ЭВМ позволит практикующим врачам систематизировать результаты обследования и делать объективные клинические заключения для выработки оптимальной врачебной тактики.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и, несомненно, имеют важное научно-практическое значение.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 10 статей в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, получены 1 патент РФ на изобретения и 2 свидетельства на программу для ЭВМ,

приравнивающиеся к статьям, опубликованным в журналах списка ВАК.

Данные диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, а также в практической работе учреждений родовспоможения г.о. Самара.

Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования

Полученные автором результаты, несомненно, рекомендуется широко применять в практической работе врачей акушеров-гинекологов как амбулаторного, так и стационарного этапов для персонификации и оптимизации оказания медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту несколько уточняющих вопросов:

1. Как, с позиции Вашей теории, можно объяснить столь высокую частоту формирования артериальной гипертензии, метаболического синдрома, ожирения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронической болезни почек, системного атеросклероза, сосудистой деменции, сахарного диабета у женщин, перенесших преэклампсию?
2. Какие новые перспективные направления превенции и лечения преэклампсии следует рассматривать в контексте предложенной теории формирования преэклампсии?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан согласно требованиям ВАК, полностью соответствует тексту диссертации и отражает ее основные положения и выводы.

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Азаматова Амира Руслановича на тему: «Патогенез, этапное прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является

завершенной научно-квалификационной работой, выполненной лично автором, в которой содержится решение важной научной задачи акушерства по оптимизации прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии, основанной на разработанной концепции формирования данного осложнения беременности в качестве отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа Азаматова Амира Руслановича полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 20.03.2021 №426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Азаматов Амир Русланович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры акушерства и гинекологии

педиатрического факультета

ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова

Минздрава России

д.м.н., профессор

3.1.4. Акушерство и гинекология

Шалина

Шалина Раиса Ивановна

« 27 » 10 2021г.

Подпись профессора Шалиной Р.И. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

к.м.н., доцент



Демина

Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-14-22. e-mail: rsmu@rsmu.ru

С отзывом ознакомлен 11.11.21
Р.И.