

ОТЗЫВ

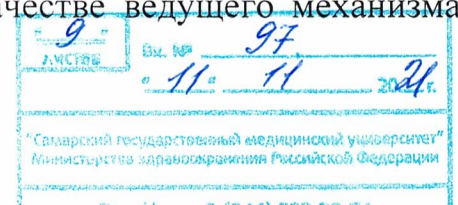
**официального оппонента профессора кафедры акушерства и гинекологии
Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук,
профессора Замалеевой Розалии Семеновны по диссертации Азаматова Амира
Руслановича на тему: «Патогенез, этапное прогнозирование и ранняя
диагностика преэклампсии», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология**

Актуальность выполненного исследования

Несмотря на значительный прогресс в медицине, преэклампсия остается сложной и нерешенной проблемой современного акушерства. Отрицательное влияние преэклампсии на состояние здоровья беременной, перинатальную заболеваемость и смертность, постнатальное развитие ребенка общепризнанно. Преэклампсия нередко оставляют негативный “след” на всю оставшуюся жизнь как матери, так ее ребенка.

До настоящего времени в научном сообществе нет четких и неопровержимых взглядов на этиопатогенез и сущностное понимание преэклампсии. До конца не установлены патогенетические отличия преэклампсии от гестационной гипертензии, механизмы, позволяющие выделить преэклампсию в качестве независимого гестационного варианта артериальной гипертензии.

Известно, что в основе развития преэклампсии лежит эндотелиальная дисфункция, которая также является важным патогенетическим звеном артериальной гипертензии и метаболического синдрома, как основной патологии, реализующейся в артериальную гипертензию. Указанный факт определяет направленность научных исследований последних лет на поиск специфических, «гестационных» молекулярных основ морфофункциональной дестабилизации эндотелия при преэклампсии, которые до конца не изучены. В тоже время, механизмы эндотелиальной дисфункции широко описаны при метаболическом синдроме, являющимся причиной развития эссенциальной гипертензии в 80% популяционных наблюдений. Многими авторами в качестве ведущего механизма



развития эндотелиальной дисфункции при эссенциальной гипертензии рассматриваются дисметаболические нарушения, в частности патологическая инсулинорезистентность и хроническая гиперинсулинемия.

В связи с этим, диссертационное исследование, посвященное изучению механизмов формирования преэклампсии, ассоциированной с патологическими инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, представляется крайне актуальным. Диссертантом проведено комплексное клинико-лабораторное обследование беременных высокого риска развития преэклампсии без исходных метаболических нарушений и с метаболическим синдромом, что позволило провести клинико-патогенетические параллели и обосновать патогенетическую схожесть преэклампсии и метаболического синдрома, разработать оригинальные высокоинформативные методики прогнозирования данного осложнения гестации и ранней диагностики тяжелой преэклампсии. В диссертации решается научно-практическая задача по разработке концепции формирования преэклампсии как отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома, оптимизации методов оценки риска формирования преэклампсии и ранней диагностики ее тяжелого течения, в связи с чем работа А.Р. Азаматова является своевременной, актуальной и значимой.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследования заключается в предложенном автором новом подходе к патогенезу преэклампсии, где первостепенная патогенетическая роль отведена патологическим инсулинорезистентности и гиперинсулинемией, с которыми вторично ассоциированы атерогенные, провоспалительные, оксидативные, протромбогенные и эндотелиальные нарушения.

К научно новым данным следует отнести разработанную автором концепцию отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома, что позволяет решить разногласия в вопросах патогенеза ранней и поздней преэклампсии, путем выделения единых дисметаболических механизмов патогенеза, общих для преэклампсии любого срока манифестации, и дополнительных альтеративных факторов, в частности, плацентарной ишемии, наличие которых ускоряет срок клинической реализации данного осложнения.

Диссертантом впервые разработаны высокоинформативные прогностические и диагностические комплексы при оценке прогностической и диагностической значимости показателей, характеризующих дезадаптацию организма беременной к формирующимся при гестации инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Предложены методы этапной риск-стратификации беременных по преэклампсии и ранней диагностики тяжелого течения данного осложнения гестации. Приоритет в разработке оригинальных методов предикции и диагностики подтвержден патентом РФ на изобретение, свидетельствами на 2 программы для ЭВМ.

Достоверность полученных данных обоснована достаточным объемом клинического, лабораторно-инструментального материала, методологически правильным подходом к планированию и выполнению проспективного исследования, адекватно проведенной статистической и математической обработкой данных, в соответствии с положениями доказательной медицины, и не вызывает никаких сомнений.

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

Научные положения, выдвинутые диссертантом, базируются на достаточном объеме клинических наблюдений – обследовано 180 беременных с независимыми факторами риска преэклампсии и 82 беременных с метаболическим синдромом.

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, методология научного поиска, применение современных методов исследования, математического и статистического анализов соответствуют высокому методическому уровню и позволяют обосновать научные положения, выводы и рекомендации.

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

Теоретическая и практическая значимость работы очевидна. Диссертационное исследование А.Р. Азаматова углубляет и обогащает современные представления о патогенезе преэклампсии, рассматривая ее развитие в качестве аномальной реакции организма беременной в виде гестационной артериальной гипертензии и органной недостаточности на нарастающие патологические инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дает возможность использования полученных данных для

высокоинформативных прогнозирования преэклампсии и ранней диагностики её тяжелого течения.

Внедрение в практику компьютерной программы для ЭВМ «Программа этапного прогнозирования индивидуального риска развития преэклампсии» оптимизирует врачебную тактику за счет стандартизированного подхода к оценке риска реализации преэклампсии и может обосновывать своевременное применение превентивных мероприятий, то есть автор на примере своей научной работы демонстрирует трансформацию исследований в рамках доказательной медицины в персонифицированную медицину.

Разработанные автором ранние диагностические критерии тяжелой преэклампсии позволяют дополнительно оценить степень тяжести развившейся патологии, которая зачастую имеет спонтанное стремительное утяжеление с развитием жизнеугрожающих осложнений. Разработанные программы оригинальны, просты в восприятии и удобны в использовании. Результаты исследования будут способствовать улучшению гестационных и перинатальных исходов, снижению частоты отдаленных осложнений преэклампсии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа А.Р. Азаматова носит цельный и завершённый характер, написана по традиционному принципу и состоит из введения, 3 глав, заключения, списка сокращений и библиографического указателя, в котором большинство источников освещают вопросы по теме диссертации за последние 5 лет. Полученные данные проиллюстрированы 33 таблицами, 35 рисунками, 2 клиническими примерами.

Во **введении** актуализирована тематика исследования, представлены основные теоретические положения, показана важность и необходимость проведения исследования по данной проблеме. Автором четко сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, закономерны и лаконичны. Данный раздел оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Сущность поставленных в работе вопросов диссертант изложил в **первой главе**, где подробно рассматриваются современные дискуссионные вопросы

этиологии и патогенеза преэклампсии, широко представлена информация об участии инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в различных биологических процессах жизни человека, с современных позиций раскрываются вопросы диагностики и патогенеза метаболического синдрома, его вовлеченность в развитие акушерской патологии, подробно проанализированы существующие методы прогнозирования преэклампсии. Глава написана познавательно, увлекает разносторонностью представленной современной информации, легко читается.

Во **второй главе** автором дана характеристика дизайна, материалов и методов исследования, достаточно подробно представлена медико-социальная характеристика женщин групп сравнения. Четко описаны методы исследования клинических параметров, метаболических показателей, гормонов, маркеров провоспалительного состояния, плацентарного ангиогенеза и децидуализации стромальных клеток, показателей, характеризующих эндотелиально-гемостазиологические изменения, а также статистической обработки данных. Выбор методов определялся их высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью. Математические методы описаны с обоснованием их необходимости для решения поставленных задач.

В **третьей главе** автором детально описаны результаты клинико-лабораторного обследования беременных групп сравнения, в ходе которого выяснено, что при преэклампсии формируются характерные для метаболического синдрома патологические типы суточного профиля артериального давления, висцеральный тип жировоголожения брюшной стенки, эпизоды сонного апноэ, нарушения сна. Выявленная клиническая схожесть преэклампсии и метаболического синдрома закономерно подтверждается результатами лабораторной составляющей обследования. Автором убедительно, на основе динамического наблюдения, доказана первостепенная, с ранних сроков беременности, роль патологических инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и вторично ассоциированных с ними атерогенной дислипидемии, гиперлептинемии, гиперурикемии, провоспалительных и иммунометаболических нарушений, оксидативного и протромботического статуса, гиперсимпатикотонии, антиангиогенного состояния и эндотелиальной дисфункции.

Отдельный интерес вызывает анализ клинико-лабораторных особенностей ранней и поздней преэклампсии, в ходе которого по подавляющему большинству показателей не было выявлено статистически значимых различий. Это позволило диссертанту сделать вывод о том, что ранняя и поздняя преэклампсия являются единой клинической категорией с единым патогенезом. Данное положение отражено в патенте РФ на изобретение.

Хотелось бы отметить, что автором подробно представлены промежуточные этапы моделирования, с наглядным представлением в виде ROC-кривых для лабораторных показателей в отношении риска реализации преэклампсии при одномерном и многомерном анализе. Разработанные многокомпонентные модели оценки индивидуального риска преэклампсии в 11-14 и 18-21 недель гестации послужили основой для запатентованной программы для ЭВМ.

В диссертационном исследовании представлены научно обоснованные диагностический индекс, равный отношению уровня инсулина к концентрации фактора роста плаценты и отражающий аддитивность системных и локальных гестационных изменений в организме беременной при преэклампсии, и модель ранней диагностики тяжелой преэклампсии, включающая в себя как лабораторные (диагностический индекс), так и клинические (патологические типы суточной вариабельности артериального давления) особенности данного осложнения гестации. С целью практического применения предложенные дополнительные высокоинформативные критерии ранней диагностики преэклампсии также были оформлены в виде программы для ЭВМ.

Логичным завершением главы служит раздел, раскрывающий оригинальную концепцию формирования преэклампсии в качестве отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома, наглядно представленную в виде обобщенной схемы. Необходимо отметить, что особенностью предложенной теории развития преэклампсии является ее интеграционный характер в отношении разных и порой противоречивых теорий формирования преэклампсии. Автор рассматривает преэклампсию не как эпизод в жизни женщины, а как одно из ярких проявлений существующего закономерного патологического процесса, связанного с устойчивой инсулинорезистентностью и

хронической гиперинсулинемией. Данный подход подтверждают результаты мультицентровых исследований по причинам летальных исходов у нескольких миллионов женщин, перенесших преэклампсию, в сравнении с летальными исходами при метаболическом синдроме. Оказалось, что причины одни и те же – инсульты, инфаркты, сосудистая деменция, тромбоэмболические осложнения, хроническая болезнь почек и другие сосудистые осложнения.

В **заключении** диссертант детально сопоставил полученные данные с результатами исследований других авторов, обобщил полученные данные на всех этапах исследования, венчает которые логично выстроенная новая концепция формирования преэклампсии, рассматривающая развитие данного осложнения беременности в качестве отдельного гестационного клинико-патогенетического варианта метаболического синдрома. При этом автор считает, что развитие жизнеугрожающих осложнений на фоне преэклампсии связано с дополнительными патогенетическими механизмами.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, и, несомненно, имеют важное научно-практическое значение, что обусловлено большим числом публикаций по теме диссертации, обсуждением материалов на региональных и всероссийских конференциях, патентом на изобретение РФ, программами для ЭВМ.

Практическое значение полученных результатов также подтверждается возможностью широкого применения разработанных высокоинформативных методов прогнозирования и дополнительных критериев диагностики степени тяжести преэклампсии, помогающих врачу в выработке лечебной тактики.

Основные положения диссертационного исследования нашли достаточное отражение в 15 научных работах, из которых 8 статей в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 10 статей в журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе женских консультаций и родильных домов Самарской области, а также внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Диссертационная работа производит хорошее впечатление, написана грамотно и легко читается.

Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования

Диссертант убедительно раскрыл клинико-патогенетические параллели между преэклампсией и метаболическим синдромом, предложил оригинальный метод этапного прогнозирования для своевременного формирования группы высокого риска реализации преэклампсии, а также дополнительные высокоинформативные критерии тяжелого течения преэклампсии, что позволит практикующему врачу объективизировать и стандартизировать выбор того или иного направления в тактике ведения пациентки.

Результаты диссертационного исследования необходимо использовать в практической работе врачей учреждений родовспоможения как амбулаторного, так и стационарного этапов оказания медицинской помощи, обучении акушеров-гинекологов, ординаторов, студентов.

Принципиальных замечаний к работе нет. Оценивая диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту уточняющие вопросы, вызванные теоретическим и практическим интересом, которые не умаляют достоинства исследования и его значимости для акушерства:

1. Каков механизм формирования артериальной гипертензии при беременности, согласно выдвигаемой Вами концепции?
2. Чем Вы подтверждаете первостепенность патологических инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе преэклампсии, относительно других механизмов развития?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертационной работы и соответствует ее содержанию.

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

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 по разработке высокоинформативных патогенетически обоснованных методов предикции и ранней диагностики преэклампсии, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований диссертационная работа Азаматова Амира Руслановича полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), 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

Казанской государственной медицинской академии –
филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук (3.1.4. - Акушерство и гинекология),

профессор

39 -

Замалеева Розалия Семеновна

Подпись д.м.н., профессора Замалеевой Розалии Семеновны заверяю:

Ученый секретарь КГМА – филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Ацель Евгения Александровна

« 29 » 10

2021 г.



420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11

Тел: (843)267-61-51;

e-mail: ksma.rf@tatar.ru

Подготовлен документ 11.11.21
[Signature]