

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Пановой Ирины Александровны на диссертационную работу Хлестовой Галины Владимировны на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии на основе оценки ренин-ангиотензиновой и вазопрессин-аквапориновой систем», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

### *1. Актуальность выполненного исследования*

Тема исследования актуальна в связи с тем, что преэклампсия в настоящее время занимает ведущее место в структуре осложнений беременности и родов и имеет высокую частоту ассоциированных осложнений как для материнского организма, так и для ребенка. До настоящего времени, несмотря на достигнутый высокий уровень ряда медицинских технологий, многие вопросы, посвященные проблеме преэклампсии, остаются малоизученными, спорными и противоречивыми. Актуален поиск новых методов прогнозирования и ранней диагностики данного осложнения беременности, способных с достаточной точностью выявлять беременных группы риска, что позволит уже начиная с этапа предгравидарной подготовки провести комплекс профилактических мероприятий для предотвращения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Однако разнонаправленность проводимых исследований без углубленного обобщения и сопоставления имеющихся данных не позволяет создать единую современную концепцию патогенеза преэклампсии и, следовательно, разработать перспективные пути профилактики, ранней диагностики и лечения.

Диссертационное исследование посвящено поиску потенциальных маркеров для прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии.

Учитывая высокую социальную и медицинскую значимость проблемы, работа является актуальной не только в научном плане, но и для практического здравоохранения. С этой точки зрения, данная диссертационная работа своевременна, а цель исследования, поставленная автором, правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают задачи исследования.

## ***2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность***

Новизна исследования состоит в том, что диссертант впервые посредством иммуноферментного анализа плазмы крови беременных (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay) изучил уровни ренина, копептина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7, а также уровень аквапорина в моче при неосложненной беременности и при преэклампсии с учетом ее фенотипа. Показано увеличение уровня копептина и ангиотензина II и снижение уровня ангиотензина 1-7 с течением неосложненной беременности, что говорит в пользу предрасположенности беременных к гипертензивным расстройствам. Для ранней преэклампсии оказался характерен более высокий уровень копептина и ангиотензина II и более низкий уровень ангиотензина 1-7, чем для пациенток тех же сроков гестации без преэклампсии; при поздней преэклампсии отличался только уровень копептина, что указывает на выраженную дисрегуляцию сосудистого тонуса и свидетельствует о развитии нарушений в регуляции водно-электролитного гомеостаза. Кроме того, были описаны не только характерные особенности электролитного состава крови при преэклампсии, но и его изменения в результате магнизиальной терапии.

Обоснованность научных положений, рекомендаций и достоверность результатов исследований подтверждаются достаточным объемом клинического обследования, современными методами исследования, адекватно подобранной статистической и математической обработкой результатов.

## ***3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Поставленные диссертантом цель и задачи исследования полностью решены. Степень обоснованности научных положений, их достоверность и новизна подтверждаются результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями. Высокий методический уровень исследования позволяет считать итоги работы Хлестовой Галины Владимировны аргументированными и достоверными.

## ***4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования***

Предложены инструменты математического прогноза с помощью метода логистической регрессии развития преэклампсии на основе оценки клинико-anamnestических факторов и уровня копептина в плазме крови женщин в 11-

13 недель беременности, а также разработан калькулятор ранней диагностики преэклампсии в 20 недель беременности с учетом вышеперечисленных факторов и соотношения уровней ангиотензина II к ангиотензину 1-7 в плазме крови пациенток.

Полученные данные позволили разработать практические рекомендации относительно ведения беременных группы риска развития преэклампсии. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности родовспомогательных учреждений, могут быть внедрены в учебный процесс вузов в качестве информационно-образовательной программы. Материалы исследования можно использовать при проведении семинаров и чтении лекций студентам, ординаторам и специалистам со средним и высшим медицинским образованием по соответствующим разделам акушерства.

Материалы диссертации полно опубликованы в 7 печатных работах, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации научных результатов диссертаций.

### ***5. Оценка содержания диссертации***

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 17 таблицами и 24 рисунками. Работа выполнена на достаточном объеме выборки (695 пациенток), поэтому статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обосновывается актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

Первая глава посвящена обзору литературных данных относительно патогенеза и современных методов прогнозирования преэклампсии. Использовано 147 литературных источников, из которых 20 работ на русском

языке и 127 работ на английском языке. Детально рассмотрены известные на сегодняшний день биомаркеры развития преэклампсии.

Во второй главе представлен план и объем обследования, описаны методики исследования. Четко отображен дизайн исследования. Работа выполнена с применением современных общеклинических, инструментальных, математических и статистических методов исследования. В рамках специальных методов исследования была проведена оценка уровней аквапорина-2, ангиотензина II, ангиотензина 1-7 и ренина методом иммуноферментного анализа (ELISA).

В третьей главе проведен подробный анализ клинико-анамнестических данных исследуемых групп пациентов с оценкой возрастных характеристик, описанием характера менструальной и репродуктивной функции женщин, представлена характеристика пациенток по перенесенным гинекологическим заболеваниям и экстрагенитальной патологии. В данной главе отражено течение беременности, срок родоразрешения и состояние новорожденных детей. Описано изменение уровней копептина, ренина, ангиотензина II и ангиотензина 1-7 при преэклампсии и неосложненной беременности. Показано увеличение уровня копептина с течением неосложненной беременности, а также при ранней и поздней формах преэклампсии. Отмечено повышение уровня ангиотензина II с течением неосложненной беременности и при ранней преэклампсии, а также снижение уровня ангиотензина 1-7 при неосложненной беременности и при ранней преэклампсии. Вышеописанные изменения характеризуют преэклампсию как состояние, при котором уровень вазоконстрикторов преобладает над уровнем вазодилататоров. Отражены особенности электролитного состава крови у беременных с преэклампсией: более высокое содержание ионов кальция и более низкое – ионов магния. При этом магниезальная терапия сопровождалась обратной тенденцией. Созданы две математические модели: модель расчета индивидуального риска преэклампсии с учетом клинико-анамнестических данных пациенток и уровня копептина на сроке 11-13 недель беременности и модель ранней диагностики преэклампсии. Чувствительность и специфичность полученных моделей была рассчитана методом ROC-анализа.

Анализ результатов исследования проведен с применением современных адекватных статистических методов. При этом для каждого раздела диссертации применены наиболее подходящие статистические показатели, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Все это позволило автору поэтапно обосновать результаты

исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных концептуальных рекомендаций.

Полученные автором результаты статистически достоверны, выводы обоснованы.

В заключительной главе в обобщенном виде представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования, предложены рекомендации по обследованию и ведению пациенток. Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Принципиальных замечаний по работе нет. Оценивая в целом диссертацию положительно, хотелось бы задать диссертанту вопрос:

1. При использовании в практическом здравоохранении предлагаемых Вами прогностических моделей, какова стоимость определения используемых лабораторных показателей?

#### ***6. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»***

Диссертационная работа Хлестовой Галины Владимировны на тему «Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии на основе оценки ренин-ангиотензиновой и вазопрессин-аквапориновой систем», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, является законченной, самостоятельно выполненной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача по разработке методов ранней диагностики и прогнозирования преэклампсии, что имеет существенное значение для науки и практического здравоохранения.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Хлестовой Галины Владимировны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Хлестова Галина Владимировна заслуживает приобщения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент**

заведующая отделом акушерства и гинекологии,  
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии,  
ФГБУ "Ивановский научно исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент

Панова Ирина Александровна

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20  
Тел.: 8 (4932) 351846, e-mail: ivni@mi  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

Личн  
заве  
им.  
По

