

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии СтГМУ Аксененко Виктора Алексеевича на диссертацию Туманяна Сергея Сергеевича «Влияние преэклампсии на функциональное состояние почек у женщин с алиментарным ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования. Тема диссертационной работы Туманяна Сергея Сергеевича имеет особое значение, так как преэклампсия представляется наиболее сложной и важной проблемой научного и практического акушерства.

Преэклампсия (ПЭ) осложняет течение от 2 до 8% всех беременностей, при этом тяжелая форма развивается в каждом десятом случае [Clark S.L., 2014]. Каждый год в мире регистрируется 8,5 миллионов случаев ПЭ, а в структуре материнской смертности ПЭ и ее осложнения ежегодно занимают II-IV место. В России с 2014 года ПЭ является второй по распространенности причиной материнской смертности, уступая только экстрагенитальной патологии [Байбарина Е. Н., 2015]. Ежегодно погибают более 500 тысяч детей от матерей с ПЭ [Duley L., 2009], а заболеваемость новорожденных достигает 640-780‰ [Радзинский В.Е., Фукс А.М., 2016]. Таким образом, ПЭ по-прежнему представляет одну из самых серьезных и, к сожалению, нерешенных проблем современного акушерства.

Современные клинические, лабораторные и экспериментальные методы исследования направлены на изучение механизмов возникновения и развития этого акушерского осложнения. Предложено множество теорий, однако и сегодня ПЭ – «болезнь загадок и предположений», до сих пор большинство современных статей, посвященных изучению ПЭ, начинается с утверждения, что полностью причины развития этого заболевания неизвестны [Taal M.W., 2011; Chaiworapongsa T., 2013]. Диагностические критерии по-прежнему основаны на неспецифических клинических и лабораторных признаках и своевременное точное распознавание развития ПЭ является важной задачей современных исследователей [Herraiz I., 2015].

Ожирение у беременных является широко распространенным фактором развития преэклампсии. Доказано существование тесной связи между высоким индексом массы тела накануне беременности и развитием преэклампсии.

В России частота беременных женщин с алиментарным ожирением составляет 14,3%. У каждой второй пациентки с ожирением III степени развивается преэклампсия, у 48% из них ожирению сопутствуют экстрагенитальные заболевания, у 68% гинекологические заболевания. По данным отечественных исследователей у 52% беременных женщин, страдающих ожирением, выявляются ультразвуковые признаки жировой дистрофии печени. Нарушения функционального состояния почек при преэклампсии сопровождается более тяжелым течением беременности, проявляющейся более высокой частотой развития гипоксии плода и новорожденного, рождением маловесных детей и постгипоксическими поражениями ЦНС новорожденных. Поэтому вовлеченность почек в патогенез преэклампсии – еще один важный довод в пользу данной работы. В литературе имеются данные об особенностях течения беременности при заболеваниях почек и мочевыводящих путей, но недостаточно изучено функциональное состояние мочевыделительной системы при преэклампсии и ожирении. Поэтому изучение функциональной активности почек, жирового обмена, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с преэклампсией и сопутствующим алиментарным ожирением представляет значительный интерес.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Основные научные положения, сформулированные в диссертации Туманяна Сергея Сергеевича, обусловлены современными методами и объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы. Проведено проспективное обследование 93 беременных женщин в сроке гестации 37-40 недель. Из них первую группу составили 30 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Вторую группу составили 63 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением. Критериями включения в исследование женщин в эти группы было отсутствие до настоящей беременности в анамнезе органических поражений сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы. Для второй группы,

кроме вышеперечисленных критериев, дополнением служило увеличенный индекс массы тела ≥ 30 . Критериями исключения из исследования в обеих группах послужило наличие у обследуемых фоновых заболеваний, предполагающих к развитию ПЭ: патологических образований почек (пороков развития, в том числе врожденных, опухолей почек, мочекаменной болезни). Автором проанализированы клиничко-анамнестические данные, особенности течения беременности и клинической картины у пациенток с преэклампсией, адаптационные возможности плода и исходы для новорожденных. Исследованы осморегулирующая и тубулярная функция почек, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, элементы углеводного и жирового обмена, стресс гормоны в плазме крови и их экскреция с мочой, адаптационные реакции системы кровообращения и адаптивные реакции организма беременных.

Результаты исследования выявили нарушения осмотической и тубулярной функции почек, регуляторно-приспособительных механизмов углеводного и липидного обмена, указывающие на процессы ишемии и вазоконстрикции, находящиеся в прямой зависимости от степени истощения механизмов ауторегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Отмечено и увеличение кластера стресс реакций с существенным усилением энергетических затрат беременных в преддверии родов. Все исследования автора научно состоятельны.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) - для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Обработка полученных данных выполнялась с помощью специализированных пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований «Excel-2013» («Microsoft», США) и «Statistica 10» («Statsoft», США).

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Итоги диссертационного исследования Туманяна Сергея Сергеевича следует оценить, как серьезный вклад в науку и практику. Работа

выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет неоспоримое значение для решения актуальной проблемы в акушерстве. Автором было выявлено, что у беременных с преэклампсией и ожирением отмечены нарушения регуляторно-приспособительных механизмов углеводного и липидного обмена, оказывающие повреждающее действие на тубулярный аппарат почек. Снижена осмотическая и тубулярная функция почек, проявляющаяся уменьшением клиренса осмотически свободной воды и скорости клубочковой фильтрации. Также отмечено, что данные изменения почечной функции находятся в прямой зависимости от степени истощения механизмов ауторегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, подтверждающиеся высокой коррелятивной связью. Диссертантом доказано, что у беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением увеличивается кластер стресс реакций, а использование предложенной автором подготовки беременных перед родоразрешением, способствует улучшению функциональной активности почек, доминированию адаптационных реакций тренировки и спокойной активации, сочетающемуся со стабилизацией жирового и углеводного обмена, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышению эффективности регуляции кровообращения.

Автором отмечено, что в ходе лечебных мероприятий при подготовке беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением к родоразрешению необходимо учитывать функциональный потенциал почек. Перед проведением подготовки, у такой категории беременных следует определить осмотическую функцию почек и коллоидно-онкотическое давление. Указанные мероприятия позволяют уменьшить проявления почечной дисфункции, перестроить и оптимизировать регуляторно-приспособительные механизмы кровообращения, гормонального фона, углеводного и жирового обмена у женщин с преэклампсией и ожирением перед родоразрешением, уменьшить риск осложнений для матери и новорожденного.

Оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения

полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Проведенный обзор литературы способствовал убедительному обоснованию цели и задач исследования. Основная цель работы — повышение эффективности подготовки беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением перед родоразрешением на основе изучения функционального состояния почек. Шесть задач соответствуют выбранной цели исследования.

Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. С учетом исследования особенностей акушерского, гинекологического и соматического анамнеза, клубочковой фильтрации, осмотической и тубулярной функции почек, РААС, жирового и углеводного обмена, регуляторных механизмов кровообращения уточнен патогенез почечных нарушений у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением. Впервые изучена роль и взаимосвязь лептина, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и стресс-гормонов, в патогенезе преэклампсии средней степени тяжести и их влияние на функциональное состояние почек у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением. Изучены механизмы адаптационных процессов, их взаимодействие в патогенезе преэклампсии средней степени тяжести и влияние на функциональное состояние почек у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением. С учетом функционального состояния почек впервые предложены новые принципы дифференцированной подготовки, позволяющей уменьшить влияние преэклампсии средней степени тяжести на почечную функцию, гормональный профиль и регуляторные механизмы адаптации у женщин с сопутствующим алиментарным ожирением. Обосновано, что под воздействием дифференцированной подготовки у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением увеличивается клубочковая фильтрация, улучшается осмотическая и тубулярная функция почек, стабилизируется гормональный профиль, совершенствуются регуляторные механизмы адаптации.

Выполненный обзор литературы соответствует теме диссертации. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что диссертант провел глубокий анализ материалов, посвященных изучаемой научной проблеме. Автором проведен

тщательный анализ источников литературы, выбрано главное направление в решение проблемы, его умозаключения указывают на обширный кругозор автора. В обзоре рассматриваются особенности патогенеза преэклампсии, её влияние на функциональное состояние почек и некоторые показатели гормонального гомеостаза, а также регуляцию кровообращения и процессы адаптации. Рассмотрены основополагающие принципы терапии преэклампсии. Определены нерешенные вопросы развития преэклампсии у женщин с ожирением.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных беременных и методам исследования. Выбранные методики соответствуют решению поставленных задач, современны.

В 3 главе рассматриваются особенности акушерского, гинекологического и соматического анамнеза у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением. Клинико-диагностическая оценка антропометрии и некоторые показатели жирового и углеводного гомеостаза, особенности изменений осмотической и тубулярной функции почек, некоторых адаптационных реакций гормонального профиля и кровообращения, структуры изменений адаптационных реакций. Автором установлено, что выявленные нарушения жирового и углеводного обмена, следует рассматривать как процессы дезадаптации липидного и углеводного обмена, в ответ на преэклампсию, способствующие срыву адаптационных процессов энергетического метаболизма матери и плода. В это же время у женщин с преэклампсией и ожирением выявлены значительные нарушения осмотической и тубулярной функции почек на фоне дезадаптационных изменений гормонального метаболизма, а также дезрегуляция и истощение адаптационно-компенсаторных механизмов взаимосвязей системного и почечного кровообращения, что приводит к значительному увеличению энергетических затрат в преддверии родов. Диссертантом показано, что отмечающиеся повышение общей напряженности антистрессовых реакций и изменение различных механизмов регуляции, обуславливает при преэклампсии и особенно на фоне алиментарного ожирения различные осложнения в родах и течение неонатального периода новорожденных.

В 4 главе диссертантом анализируются особенности течения родов и перинатальные исходы у женщин с преэклампсией и ожирением после различных

вариантов терапии. Проводится клинико-диагностическая оценка антропометрии и некоторые показатели жирового и углеводного гомеостаза после различных вариантов терапии. Изучается осмотическая и тубулярная функция и изменения некоторых адаптационных реакций гормонального профиля под влиянием различных вариантов подготовки беременных перед родоразрешением. А также изучаются изменения адаптационных реакций кровообращения и структуры общих адаптационных реакций у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов подготовки.

Туманян Сергей Сергеевич на основе изучения функциональной активности почек у женщин с алиментарным ожирением предложил принцип дифференцированной подготовки беременных перед родоразрешением, направленный на улучшение осмотической и тубулярной функции почек.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы. Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации. Материалы диссертации нашли отражение в 11 опубликованных работах, из которых 4 работы входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако к автору возникает ряд вопросов:

- 1. Имело ли место нарушение функции почек у обследованных женщин до беременности?**
- 2. Имеется ли связь концентрации лептина и инсулинорезистентности, лептина и стрессовой реакции организма беременных с преэклампсией?**
- 3. Какой механизм прямого повреждающего действия лептина на тубулярный аппарат почек?**

4. Как диагностировали острый и хронический стресс?

Заключение. Диссертационная работа Туманяна Сергея Сергеевича на тему «Влияние преэклампсии на функциональное состояние почек у женщин с алиментарным ожирением» является законченной научно-квалификационной работой, где на основании выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, которые могут быть квалифицированы как решение научной проблемы - изучение функциональной активности почек и некоторых показателей гормонального гомеостаза у женщин с преэклампсией средней степени на фоне алиментарного ожирения и разработка дифференцированного подхода улучшающего функциональное состояние почек перед родоразрешением. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 21.04.2016г. № 335, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, автор достоин присуждения ученой степени по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ставропольский государственный
медицинский университет»
Минздрава России



Аксененко В. А.

Подпись Аксененко В. А. заверяю:

355017, г. Ставрополь, улица Мира, 310

Телефон: 8(962)402-68-99

Сайт: <http://stgmu.ru/>

E-mail: aksenenko@mail.ru



Сведения об оппоненте

По диссертации Туманяна Сергея Сергеевича «Влияние преэклампсии на функциональное состояние почек у женщин с алиментарным ожирением», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

| Ф.И.О, год рождения, гражданство | Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность | Ученая степень (с указанием шифра специальности по которой защищена диссертация), ученое звание | Основные работы по профилю диссертации |
|---|---|---|--|
| Аксененко Виктор Алексеевич, 1955г.р., гражданин РФ | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой | доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология), профессор. | <p>1. Уровень матриксных металлопротеиназ-2, 9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 при тяжелой преэклампсии // В.А. Аксененко, А.А. Дубовой // Доктор.ру. – 2014. – № 1 (89). – С. 64-68.</p> <p>2. Оценка иммуногистохимической экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 типа и её ингибитора 1 типа в плацентарной ткани при поздней тяжелой преэклампсии / А.П. Милованов, А.А. Дубовой, В.А. Аксененко, И.М. Расстригина, Т.В. Фокина, Т.Н. Никольская // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 2. – С. 144-147.</p> <p>3. Arterial hypertension in pregnancy / A. Dubovoy, V. Aksenenko, N. Lenshina // Journal of Perinatal Medicine. – 2013. – Vol. 41, s.1. – P. 561.</p> <p>4. Matrix metalloproteinases and its inhibitors: the role in the pathogenesis of preeclampsia / V. Aksenenko, A. Dubovoy, O. Androsova // Materials of The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). –</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>Vienna: 2013. – P. 156.</p> <p>5. Vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase: is there a correlation with clinical manifestations of severe preeclampsia? / V. Aksenenko, A. Dubovoy, I. Nezhdanov, I. Vasilyev // Materials of The 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). – Paris: 2014. – P. 154.</p> |
|--|--|--|---|

Ученый секретарь Ученого совета

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Ставропольский государственный медицинский

университет» Минздрава России, профессор



Первушин Ю.В.