

ОТЗЫВ

официального оппонента заместителя генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+», доктора медицинских наук, профессора Кузнецовой Ирины Всеволодовны
о диссертации Рябова Алексея Юрьевича на тему: «Прогноз и профилактика акушерских осложнений гестационного сахарного диабета у женщин с алиментарным ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4 Акушерство и гинекология

9	№ 1230/02-23-99
листов	11 01 2024
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

Актуальность проведенного исследования

Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД) является одной из актуальных проблем современной медицины. Частота осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов у больных сахарным диабетом (СД) в отсутствии лечения крайне высока, и этот факт хорошо известен. С другой стороны, новые критерии диагностики ГСД стали причиной непомерного роста зарегистрированных случаев заболевания. В результате на сегодняшний день к двадцати неделям беременности ГСД диагностируется у 10–14 % женщин. В частности, в Самарской области число беременных с ГСД за последнее десятилетие выросло в 25 раз.

Наиболее значимыми осложнениями СД являются преэклампсия, диабетическая фетопатия, ретинопатия, плацентарная недостаточность, полицетимия новорожденных. Однако их причинно-следственная связь с ГСД, диагностированного по современным критериям, остается дискуссионной и требует дальнейшего изучения. Установление диагноза остается одной из главных проблем ГСД. В соответствии с существующими протоколами обследование беременных женщин на предмет ГСД проводится широко, но при этом не учитывает никаких персоналий, включая данные анамнеза и индивидуальные факторы риска. Такой недифференцированный подход приводит как к гипердиагностике, так и к позднему выявлению ГСД в группах

повышенного риска. Например, проведение глюкозотолерантного теста 24–28 неделях беременности у женщин с высоким риском ГСД может быть запоздалым, поскольку формирование фетоплацентарного комплекса, состояние которого обуславливает характер течения беременности у матери и перинатальные особенности развития плода, а также последующее здоровье новорожденного, происходит в первом и начале второго триместра беременности. Помимо текущих проблем, связанных с неблагоприятными исходами беременности, у женщин с ГСД было отмечено повышение риска развития СД в течение 5–15 лет после родов. Эти наблюдения определяют необходимость диспансерного контроля пациенток с ГСД после завершения беременности.

Таким образом, связь тех или иных осложнений, развившихся в период гестации у женщин, угрожаемых по ГСД должна быть должным образом проанализирована. В связи с изложенным, представленное диссертационное исследование актуально и значимо для науки, практики и представляет мультидисциплинарный подход к данной проблеме в целом.

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

Научные положения, выдвинутые автором, основываются на полном клинико-лабораторном обследовании 214 беременных с начальными стадиями алиментарного ожирения и повышенной массой тела, из которых у 93 развился ГСД, у остальных 121 женщины нарушений углеводного обмена выявлено не было.

Выделение группы беременных по ИМТ не случайно, поскольку ожирение признано одним из основных факторов риска развития диабета второго типа. Дополнительно к обследованию, обозначенному приказом 1130н МЗРФ, диссертантом были добавлены иммуноферментные методы исследования рецепторов к конечным продуктам гликирования (sRAGE), которые проводились в динамике при постановке на диспансерный учет по

беременности, в 30–32 недели и через 6 месяцев после родов. Этот метод начал применяться сравнительно недавно, и его включение в диссертационное исследование представляет как научный, так и практический интерес с позиций ведения пациенток, угрожаемых по развитию ГСД. Использование данной диагностической технологии в диссертационной работе аргументируется недостаточностью существующих методик оценки риска и прогноза развития ГСД.

Таким образом, выборка пациентов, дизайн исследования, современные методы статистического анализа полученного материала соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют считать результаты исследования достоверными, а положения, выносимые на защиту, выводы обоснованные, а практические рекомендации значимыми для акушеров и эндокринологов.

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

Научная новизна исследования: автором впервые установлено, что у женщин с избыточной массой тела и ранними стадиями алиментарного ожирения предиктором развития ГСД является повышение уровней sRAGE, которые регистрируются до клинически значимых изменений показателей углеводного обмена (уровней инсулина, С-пептида, глюкозы и гликированного гемоглобина).

Впервые доказано, что повышение содержания sRAGE приводит к формированию сосудистых нарушений плаценты с ранних этапов развития беременности и осложнениям, связанным с перечисленными нарушениями. Автором установлено, что высокий уровень sRAGE у женщин, перенесших ГСД остается в послеродовом периоде, после того, как показатели углеводного обмена нормализуются.

Для практического звена здравоохранения диссертантом предложено включать в обследование женщин с повышенной массой тела и начальными

стадиями алиментарного ожирения измерение содержания инсулина и sRAGE в первом триместре беременности и/или на этапе ее планирования. Автором обоснована медикаментозная коррекция метаболических и профилактика акушерских осложнений ГСД у беременных женщин с выявленными изменениями содержания sRAGE.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных наблюдений и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список используемой литературы включает 222 источника, из которых 106 отечественных и 116 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 11 рисунками.

Введение актуализирует изучаемую проблему и содержит все необходимые сведения. Цель диссертации сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели, три выносимые на защиту сформулированы корректно и полностью отражают результаты выполненных исследований.

Обзор литературы представлен в виде подробного анализа современных представлений о патогенезе акушерских осложнений у женщин с ГСД рассмотрены клинические и морфологические изменения фето-плацентарного комплекса, возможности профилактики рассмотренных осложнений. По результатам выполненного обзора автором было обосновано выделение женщин групп высокого риска по развитию ГСД и их обследование с ранних сроков гестации на содержание рецепторов к конечным продуктам гликирования (sRAGE).

В следующем разделе диссертации автором подробно описаны используемые методы исследования и критерии включения и исключения обследуемых женщин в группы. Представлена подробная клинико-социальная

характеристика женщин, вошедших в группы сравнения. В главе подробно описаны используемые методы исследования: биохимические, иммуноферментные, ультразвуковые, и методы гистологического исследования плаценты. Следует отметить, что все методики, приведенные автором легко воспроизводимы, что позволяет применять предложенные исследования практически в любом акушерско-гинекологическом учреждении. Преимуществом предложенного определения sRAGE, как дополнительного критерия прогноза развития ГСД является возможность их рутинного определения в любой современной лаборатории. Результаты проведенных исследований обработаны с применением стандартных пакетов статистических компьютерных программ, использованы традиционные методы математической обработки данных.

Для оценки факторов риска в выделенных группах использовалась методика расчёта отношения шансов.

Раздел собственных исследований разделен автором на две отдельные главы. В третьей главе автор подробно описывает клиническое течение беременности по триместрам у женщин сравниваемых групп. Показано, что наиболее частым осложнением в начале беременности являлась угроза прерывания, которая регистрировалась у 35 – 37,6 (5,0) % пациенток основной группы, в группе сравнения таких женщин было всего 8 – 6,6 (2,3) % ($p < 0,001$). Во 2-м триместре у 37,6 (5,0) % пациенток основной группы и только у 4,9 (1,9) % женщин группы сравнения имели место УЗ-признаки формирования плацентарной недостаточности ($p < 0,001$). В третьем триместре наиболее значимым осложнением была преэклампсия различной степени тяжести - у 41,9 (5,1) % пациенток основной группы и у 2,4 (1,4) % женщин группы сравнения при высоко достоверных различиях ($p < 0,001$).

Изменения углеводного обмена в основной группе заключались в том, что средние значения НОМА-IR и гликированного гемоглобина у женщин с ГСД менялись, начиная со второго триместра беременности. Диссертант указывает, что в III триместре беременности, несмотря на проводимую

терапию, среднее содержание глюкозы женщин с ГСД натощак составляло 5,7(0,31) ммоль/л, а в группе сравнения - 4,5 (0,27) ммоль/л ($p=0,003$). После гликемической нагрузки, что противопоказано с явным СД, содержание глюкозы в основной группе достигало 10,4 (0,17) ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина также был повышен.

Рассматривая характер родового процесса, автор указывает, что у женщин с ГСД статистически значимо выше частота оперативного родоразрешения, обусловленная осложнениями беременности, связанными с нарушениями функции плаценты, в том числе преэклампсией и с особенностями влияния гипергликемии на развивающийся плод (макросомия). У женщин с ГСД высок удельный вес детей с гипоксией, с нарушениями углеводного и электролитного обмена, что требовало дополнительного медицинского вмешательства.

В послеродовом периоде у всех женщин с ГСД, независимо от наличия лактации, средний уровень инсулина составлял 12,1 (0,3) мкМД/мл, С-пептида 4,8 (0,1) нг/мл и НОМА-IR – 2,4 (0,2). При этом содержание sRAGE составляло 1100,7 (34,2) пг/мл, что было статистически значимо выше аналогичных показателей группы сравнения – 980,3 (18,4) пг/мл ($p=0,002$).

В четвертой главе диссертант проанализировал сведения по исходам беременности и состоянию новорожденных женщин сравниваемых групп. В этой же главе автором обосновал протокол ведения беременности у женщин высокого риска по развитию ГСД, в который предлагает включить, помимо стандартных глюкозотолерантных тестов и определения уровня инсулина, оценку содержания рецепторов продуктов конечного гликирования – sRAGE. Автором отмечено, что исследование уровня sRAGE желательно проводить при взятии беременной на диспансерный учет, если на этапе планирования беременности этот тест не выполнялся. При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл) необходимо проводить профилактику угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности с ранних сроков гестации.

Работа написана хорошим литературным языком, читается легко. Диссертант использует современные классификации и терминологию. Материал представлен в логической последовательности, что отражает глубокое и всестороннее клиническое осмысление автором рассматриваемой проблемы.

Результаты исследования отражены в выводах, которые полностью соответствуют поставленным задачам, и практических рекомендациях. Сформулированные в диссертации положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, вытекают из результатов проведенного исследования и могут быть использованы в работе научных и лечебных учреждений здравоохранения.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из которых 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, остальные – в статьях и материалах международных и российских конференций. По результатам диссертации разработаны 2 программы ЭВМ: № 2019667032 от 18.12.2019 г. и № 2022681924 от 1.11.2022 г, на которые получены свидетельства о государственной регистрации.

Полученные данные используются в практической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной медицинский центр Династия», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 3», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 10», в учебном процессе кафедры ультразвуковой диагностики ИПО Самарского государственного медицинского университета.

Рекомендации, предложенные автором, можно использовать в клинической практике медицинских учреждений акушерско-гинекологического профиля, а также в учебных материалах для преподавания

на факультетах усовершенствования врачей (ФУВ) и повышения квалификации (ФПК).

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует рукописи и отражает основные результаты диссертационной работы.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Отдельные стилистические погрешности не влияют на ценность полученных результатов и не меняют их сути. Вопрос, который возник у меня в процессе оппонирования, в большей степени побуждает к дискуссии общего характера:

1. Содержат ли текущие клинические рекомендации сведения о факторах риска развития ГСД? Видите ли Вы ресурс в оптимизации выявления и ведения пациенток с ГСД на основе модификации клинических рекомендаций, и каких именно?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Рябова Алексея Юрьевича на тему: «Прогноз и профилактика акушерских осложнений гестационного сахарного диабета у женщин с алиментарным ожирением», представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, содержащую новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – прогнозирования развития гестационных осложнений у женщин с ГСД.

Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. постановления

Правительства РФ от 18.03.2023), а ее автор, Рябов Алексей Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 акушерство и гинекология

Официальный оппонент:

Заместитель генерального директора
по научно-исследовательской работе
ООО «Витбиомед+»,
доктор медицинских наук,
профессор



Кузнецова Ирина Всеволодовна

Подпись доктора медицинских, профессора Кузнецовой И.В. заверяю:

Генеральный директор
ООО «Витбиомед+»



Кузнецов Александр Сергеевич

Адрес организации: 119049, г. Москва, ул. Донская, д. 11, стр. 2

Телефон: +7 (495) 104-40-03;

официальный сайт: <https://vitbiomedplus.ru>;

e-mail: info@vitbiomedplus.ru

«28» сентября 2023 г.

с уважением

11.01.2024