

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Чечневой Марины Александровны на диссертацию Рожковой Ольги Владимировны на тему: «Поэтапное прогнозирование перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

В настоящее время рост заболеваемости сахарным диабетом представляет проблему мирового масштаба. Увеличение частоты ожирения у женщин репродуктивного возраста, поздний репродуктивный возраст, низкий уровень информированности населения о негативном влиянии гипергликемии на исходы беременности для матери и плода увеличивают частоту развития и гестационного сахарного диабета. Частота ГСД зависит прежде всего от распространенности СД 2-го типа в популяции и варьирует от 1 до 14%. Пересмотр диагностических критериев гипергликемии во время беременности на основании исследования НАРО привел к значительному росту выявляемости ГСД. По данным международной диабетической федерации, в 2019 году распространенность гипергликемии у беременных составила около 15,8%, из них 83,6% (около 13%) случаев были связаны с ГСД, однако в определенных регионах России в настоящее время по-прежнему выявляется не более 1,5% ГСД.

На сегодняшний день методику диагностики ГСД в популяции и тактику ведения беременных с гипергликемией определяют клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» пересмотра 2020 года. Однако, с учетом низкой выявляемости во многих регионах остается открытым и вопрос о методах коррекции гипергликемии во время беременности, сроках родоразрешения и предупреждении осложнений у новорожденных. Заболеваемость новорожденных у матерей с ГСД достигает 80% и проявляется диабетической фетопатией, частота формирования которой зависит от степени компенсации гипергликемии.

Доминирующей нозологической формой в структуре заболеваемости новорожденных является перинатальное поражение ЦНС метаболического и гипоксически-ишемического генеза. Улучшение перинатальных исходов у новорожденных и снижение детской заболеваемости достигается ранним началом патогенетической терапии. Однако в настоящее время в широкой практике нет доступных клинических, инструментальных и лабораторных маркеров, позволяющих антенатально

диагностировать нейрональное повреждение. Разработка информативных методов ранней диагностики перинатального поражения ЦНС является важной задачей в решении проблемы заболеваемости новорожденных у матерей с ГСД, чему и была посвящена представленная научная работа.

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

Научная работа О.В. Рожковой выполнена на достаточном клиническом материале. Автором сформулирована цель исследования: определить прогностические и диагностические критерии влияния гестационной гипергликемии на состояние доношенного плода с целью оптимизации акушерской тактики. Для достижения цели автор обозначает 5 задач, которые позволяют полностью раскрыть содержание исследования.

Анализ положений, выносимых на защиту, показал, что последние отражают ключевые моменты научного исследования. Автором прослежены факторы риска перинатальных осложнений у пациенток с ГСД (неблагоприятная наследственность по СД 2 типа, отягощенный ранними репродуктивными потерями и медицинскими абортами акушерский анамнез, роды крупным плодом в анамнезе, ожирение). Поскольку первый этап исследования был ретроспективный и в него включались пациентки с доношенным сроком беременности, то возникает вопрос о корректности дифференциальной диагностики ГСД и СД 2-го типа.

Выявлено, что важным моментом, от которого зависит эффективность способов коррекции гестационной гипергликемии, является комплаентность. Установлены патогномоничные ультразвуковые маркеры диабетической фетопатии: асимметричная макросомия и гепатомегалия, а сочетание 4-х и более предикторов позволяет увеличить точность ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии до 100%; концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости до начала родовой деятельности выше 4,9нг/мл является доклиническим маркером нейронального повреждения у плода от матерей с ГСД.

Выводы и практические рекомендации, сделанные диссертантом, логично вытекают из результатов исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и надежность результатов исследования обеспечены достаточным объемом клинического материала и проведенных исследований с использованием современных инструментальных и лабораторных методов. Дизайн исследования методологически корректен, представлен двумя этапами, логично следующими друг за другом, понятен и обоснован с точки зрения доказательной медицины. Основой для выводов послужили результаты математико-статистической обработки данных, которая выполнена на высоком уровне. Автором прослежены клиничко-анамнестические факторы, повышающие риск развития гестационного сахарного диабета, разработан алгоритм прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете с учетом факторов риска.

Для определения тактики ведения пациентки была впервые разработана балльная шкала ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии доношенного плода у пациенток с гестационным сахарным диабетом (Патент на изобретение №2737788 от 03.03.2020 «Способ диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете в доношенном сроке беременности»), что является наиболее интересным аспектом научной новизны и очень информативным положением для акушерской практики.

Наиболее важным моментом в работе является часть исследования, посвященная оценке эффективности лечения, коррекции гестационной гипергликемии, в сопоставлении с оценкой постнатального состояния плода. Автором доказано, что уже сформировавшиеся осложнения со стороны плода в виде полиорганных нарушений, не имеют обратного развития. Именно поэтому лучший результат получен в группе пациенток на диетотерапии, которая началась с момента установления диагноза. Назначение же инсулинотерапии при имеющейся диабетической фетопатии позволяет только замедлить развитие осложнений, но не корректирует уже сформированные полиорганные нарушения – висцеромегалию, кардиомиопатию и связанные с ними гемодинамические процессы.

Значимым аспектом научной новизны является расширение представлений о патогенезе церебральных повреждений у доношенного плода/новорожденного на основе определения комплекса биохимических маркеров - нейронспецифической енолазы, лактата и глюкозы в амниотической жидкости.

Впервые доказана эффективность определения нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости пациенток с ГСД как маркера антенатальной диагностики перинатального поражения ЦНС (Патент на изобретение №2707952 от 02.12.2019г «Способ диагностики перинатального поражения центральной нервной системы плода при гестационном сахарном диабете»). Кроме того, разработан алгоритм прогнозирования

перинатальной патологии у беременных с ГСД на основе выявленных факторов риска.

Выводы и практические рекомендации изложены корректно на основании результатов собственных исследований автора.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Значимость результатов диссертации для науки и практики заключается в дополнении и расширении представлений об особенностях социального статуса, соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности и родов у женщин с ГСД в Алтайском крае. Выявленные факторы риска гестационного сахарного диабета имеют высокую прогностическую значимость для оценки риска формирования перинатальной патологии у новорожденного от матерей с ГСД. Большое значение для практики имеет усовершенствованная УЗ-диагностика диабетической фетопатии доношенного плода у беременных с ГСД.

Полученные результаты расширяют фундаментальные представления патогенезе перинатальных повреждений ЦНС у доношенного плода/новорожденного при ГСД у матери и позволяют антенатально диагностировать данное осложнение на основе определения концентрации НСЕ более 4,9 нмоль/л в амниотической жидкости. Очень полезным для практического использования может быть предложенный алгоритм прогнозирования перинатальных осложнений при ГСД, позволяющий осуществлять дифференцированный подход к родоразрешению. К сожалению, рекомендации для практического здравоохранения внедрены в работу только отделения патологии беременности КГБУЗ АКПЦ, поскольку основные положения научной работы позволяют рассчитывать на их применение в практической деятельности многих учреждений акушерско-гинекологического профиля.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Проведенная работа позволила детализировать факторы риска ГСД, разработать балльную шкалу ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии доношенного плода у пациенток с гестационным сахарным диабетом и алгоритм прогнозирования перинатальных осложнений при ГСД, позволяющий осуществлять дифференцированный подход к родоразрешению. Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в работу акушерских стационаров, оказывающих специализированную помощь, а также для включения в соответствующие разделы

учебных программ для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и слушателей циклов последипломного образования.

Полученные выводы должны иметь продолжение в масштабной просветительской работе не только среди акушеров, но и среди населения.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация О.В. Рожковой изложена на 145 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель содержит 214 литературных источника, из которых 72 представлены отечественными и 142 иностранными авторами.

Диссертация написана в традиционном стиле, хорошим языком, с использованием общепринятой терминологии и не содержит дублирующегося материала.

Работа открывается «Введением», в котором автор обосновывает актуальность проблемы и степень ее разработанности, формулирует цель и задачи исследования, обозначает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

Литературный обзор – первая глава диссертации – подготовлен на основе отечественных и зарубежных публикаций. В нем автор анализирует мировые и общероссийские данные об эпидемиологии, этиологии и факторах риска гестационного сахарного диабета, состоянии фето-плацентарного комплекса при ГСД и перинатальных исходах. Особое внимание уделяется диагностике, лечению и возможности прогнозирования ГСД, а также УЗ-диагностике в оценке состояния плода при ГСД и подходам к родоразрешению. Изложен также патогенез перинатального поражения ЦНС при гипергликемии и возможности прогнозирования церебральных нарушений у детей. Заключительным аспектом аналитического обзора литературы является изложение резюме, в котором подчеркнуты дискуссионные вопросы данной проблемы и направление настоящего диссертационного исследования – решение вопроса прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов, включая возможности антенатального прогнозирования ПП ЦНС у беременных с ГСД.

Вторая глава отражает достаточный объем клинических данных, содержит описание последовательных этапов исследования и характеристику методологических подходов, использованных для достижения поставленной цели. В данной главе представлено описание методов исследования и способов статистического анализа.

В третьей главе представлен медико-социальный «портрет» пациенток с

гестационным сахарным диабетом, характеризующийся рядом особенностей по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена: пациентки основной группы чаще находятся в позднем репродуктивном возрасте, зарегистрированном браке, ведут домашнее хозяйство, страдают ожирением, болезнями желчевыводящих путей, нарушением регуляции сосудистого тонуса. Их анамнез отягощен наличием миомы матки, ранними репродуктивными потерями, рождением детей с макросомией и наличием родственников с сахарным диабетом 2 типа. Данная информация легла в основу оценки факторов риска развития ГСД.

В четвертой главе представлены перинатальные исходы у матерей с ГСД. Автором разработан алгоритм прогнозирования перинатальных осложнений с помощью многомерного статистического анализа CHAID, объясняющего взаимосвязь фактора риска с наличием перинатальных осложнений при ГСД. Чувствительность прогностической модели составила 72,4%, специфичность - 64,4%. В данном разделе работы представлены клинические, лабораторные и ультразвуковые маркеры неблагоприятия плода при гестационном сахарном диабете. К клиническим предикторам формирования неблагоприятных перинатальных исходов относится избыточная прибавка массы тела, более высокие уровни гипергликемии натощак и после приема пищи. Отмечено, что отсутствие приверженности к терапии (несоблюдение диеты, отказ от инсулинотерапии, поздняя постановка диагноза) чаще встречалось в группе беременных, родивших больных детей. Показано, что позднее начало инсулинотерапии не улучшает перинатальные исходы. Автором создана шкала диагностики диабетической фетопатии в доношенном сроке при проведении УЗ-исследования, позволяющая решить вопрос о подходах к родоразрешению, основанная на применении метода категориальной регрессии. Величина общего процента верных классификаций данной составила 94,4%, что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

Сделан вывод о том, что частота перинатального поражения ЦНС у новорожденного от матерей с гестационным сахарным диабетом зависит от уровня гликемии, наличия у беременной ожирения, комплаентности пациентки. Наивысшая концентрация НСЕ, маркера повреждения нервной ткани плода, в амниотической жидкости имела место у беременных с ожирением. Определена пороговая концентрация НСЕ в амниотической жидкости (4,89 нг/мл), выше которого высока вероятность постнатального поражения ЦНС плода.

Заключение отражает основные итоги проведенного исследования в сопоставлении с данными современной мировой литературы. Выводы и практические рекомендации, представленные на основании выполненного научного исследования, аргументированы и

соответствуют поставленным задачам.

В автореферате отражены содержание глав и разделов диссертации, представлены полученные выводы и практические рекомендации.

Данные рецензируемой работы были представлены на региональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях. Автор имеет 10 публикаций, в том числе 4 – в журналах из списка ВАК (1 – SCOPUS). По материалам диссертации получено два патента на изобретение «Способ диагностики перинатального поражения центральной нервной системы плода при гестационном сахарном диабете» и «Способ диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете в доношенном сроке беременности».

Диссертационная работа Рожковой Ольги Владимировны не имеет принципиальных замечаний по содержанию и оформлению. По итогам рассмотрения диссертационной работы возникли следующие вопросы к соискателю

1. Проводили ли дифференциальную диагностику ГСД, СД 2-го типа и манифестного СД при выявлении гипергликемии у беременной? Если проводили, то в каком проценте случаев выявляли СД2 –го типа и манифестный СД?
2. Какой из признаков диабетической фетопатии вы считаете более значимым- гепатомегалию или превышение 75 перцентили окружности живота и почему?
3. В контрольной группе не было новорожденных с перинатальными нарушениями ЦНС?
4. Можете ли вы на сегодняшний день предложить универсальный способ профилактики перинатального повреждения ЦНС у новорожденных от матерей с ГСД?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Рожковой Ольги Владимировны на тему «Поэтапное прогнозирование перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по актуальности, объему проведенных исследований, современному методологическому подходу, научной новизне и практической значимости полученных результатов является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии, что соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, соискатель Рожкова Ольга Владимировна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель отделения ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, д.м.н. (научная специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология)

 — **Чечнева Марина Александровна**

Подпись доктора медицинских наук Чечневой МА заверяю:

«20» мая 2021 г.

Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИИАГ» д.м.н.



Никольская Ирина Георгиевна.

Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской Области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
Министерства здравоохранения Московской Области
Адрес: 101000, Российская Федерация, Московская область, г. Москва, ул. Покровка, д.
22А
Телефон: +7 (495) 625-08-52
Электронная почта: guzmoniiag@gmail.com