

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Коваленко Людмилы Васильевны на диссертационную работу Кыртикова Сергея Игоревича «Прогнозирование гестационного сахарного диабета при ожирении», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы исследования. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение – комплексное хроническое заболевание, при котором избыточное накопление жировых тканей может отрицательно влиять на состояние здоровья. В 2022 году в России зафиксировано свыше 419 тыс. новых случаев ожирения, что на 9,4% больше, чем в 2021 году (Росстат, 2023). По прогнозам, к 2035 году встречаемость ожирения среди россиян достигнет 32% (World Obesity Atlas, 2023).

Ожирение является независимым фактором риска гестационного сахарного диабета. Избыточное количество жировой ткани инициирует повышенную продукцию провоспалительных цитокинов и цитокиноподобных протеинов, которые выступают антагонистами инсулина, провоцируя формирование инсулинорезистентности и развитие гестационного сахарного диабета (Du X. et al., 2019). Несмотря на значительное количество исследований, направленных на диагностику гестационного сахарного диабета, частота данного заболевания в мире остается высокой. По данным диабетического атласа International Diabetes Federation (2021), встречаемость гипергликемии у беременных составляет около 16,7%, у 80,3% она ассоциирована с гестационным сахарным диабетом.

Ранняя диагностика и своевременная коррекция гипергликемии во время беременности являются важнейшими условиями благоприятного течения беременности и, как следствие, улучшают ее исходы. Однако практически отсутствуют данные об эффективных методах прогнозирования ГСД на ранних сроках гестации при ожирении, позволяющие осуществлять своевременную профилактику данного заболевания и его осложнений.

Кроме того, сочетание гестационного сахарного диабета и ожирения увеличивает степень перинатального риска в 1,2 раза, приводя к тяжелым формам гипертензивных расстройств, преэклампсии и плацентарной недостаточности (Папышева О.В. и соавт., 2019). Изучение патогенетических звеньев, ответственных за осложненное течение беременности у данной когорты женщин, имеет большое значение для современного акушерства и позволит разработать профилактические мероприятия с целью минимизации этих осложнений.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Кыртикова Сергея Игоревича на тему «Прогнозирование гестационного сахарного диабета при ожирении» является чрезвычайно актуальным.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цель исследования сформулирована четко, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах.

В ходе проведенного открытого, наблюдательного, проспективного исследования автором изучены клиничко-анамнестические и лабораторные особенности беременных с ожирением и гестационным сахарным диабетом, выявлены предикторы развития гестационного сахарного диабета при ожирении. Полученные результаты не вызывают сомнений.

Автором предложен способ прогнозирования гестационного сахарного диабета при ожирении на основании выявленных предикторов (уровень гликемии натощак, систолическое артериальное давление, окружность талии), лежащий в основе итогового алгоритма, предназначенного для клинициста. Предложенный алгоритм представляется действенным инструментом для профилактики и ранней диагностики гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением, а также минимизации осложнений, связанных с гестацией.

Впечатляющей частью исследования и наиболее полно отражающее его научную новизну являются полученные принципиально новые сведения, дополняющие существующие представления о патогенетической роли ожирения и гестационного сахарного диабета в инициации осложнений беременности: преэклампсии и многоводия. Они научно обоснованы и подкреплены

статистическими данными, проиллюстрированы авторскими рисунками и подробно изложены.

Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. Их достоверность подтверждается использованием современных методов исследования, достаточной выборкой пациенток, адекватным выбором способов статистического анализа.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Кыртикова Сергея Игоревича соответствует пунктам 1 (исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний), 2 (физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины), 4 (разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, и пунктам 1 (исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма), 2 (изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний), 5 (изучение факторов, предрасполагающих развитию болезни, их влияние на состояние здоровья до развития болезни и исследование их роли в патогенезе болезни на всем протяжении этого процесса – от состояния предболезни до выздоровления) паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Научная новизна исследования. Научная новизна диссертации несомненна. Автором получены принципиально новые данные, дополняющие существующие представления о патогенетической роли ожирения в развитии

гестационного сахарного диабета. Расширены представления об основных звеньях патогенеза, ответственных за осложнения беременности у женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом: снижение содержания аутоантител, определяемых с помощью ЭЛИ-П-Теста-1, изменение протеомного профиля.

Впервые описаны отличия концентраций сывороточных белков – регуляторов метаболизма у женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом (α -1-антихимотрипсин, ангиотензиноген, легкие цепи иммуноглобулина к 3-11, ингибитор плазменной протеазы C1, ретинол связывающий белок 4, транстиретин), показана их роль в инициации осложнений гестации (преэклампсия, многоводие).

Значимость полученных результатов для науки и практики. Научная значимость исследования заключается в существенном расширении и углублении современных представлений о патогенезе гестационного сахарного диабета и его течении у женщин с ожирением. Доказана взаимосвязь сывороточных белков (α -1-антихимотрипсин, ангиотензиноген, легкие цепи иммуноглобулина к 3-11, ингибитор плазменной протеазы C1, ретинол-связывающий белок 4, транстиретин) с осложнениями гестации у женщин изучаемой когорты. Выявлены изменения в содержании аутоантител, определяемых с помощью ЭЛИ-П-Теста-1 у беременных с ожирением и развившимся впоследствии гестационным сахарным диабетом.

Научно обоснован комплексный предикторный подход к ведению беременных с ожирением, который предполагает выделение групп риска по развитию гестационного сахарного диабета уже при первой явке в женскую консультацию, обоснование необходимости проведения орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, не дожидаясь 24-28 недель, с последующим переводом на диету. Практическому здравоохранению предложена персонифицированная модификация рутинного алгоритма ведения беременных с ожирением во время прегравидарной подготовки и первого триместра беременности с использованием прогностической модели.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую

работу женских консультаций при ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Структура и оценка содержания работы. Диссертация Кыртикова Сергея Игоревича изложена на 155 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций, а также списка сокращений и списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 178 источников (32 – отечественных, 146 – зарубежных авторов). Работа написана грамотным языком, имеет четкую структуру и логичность изложения. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ.

Во введении обоснованы актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Кратко представлены методология и методы исследования. Изложены положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, описан личный вклад автора.

В обзоре литературы сформулированы современные представления об ожирении и гестационном сахарном диабете. В работе подробно рассмотрена роль прегестационного ожирения и увеличения массы тела во время беременности в развитии гестационного сахарного диабета, описаны скрининг и диагностические критерии данного заболевания на современном этапе, обсуждено влияние ожирения и гестационного сахарного диабета на акушерские и перинатальные осложнения, представлены современные возможности прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением. Определены перспективные направления исследования в данной области, полноценно раскрыта тема диссертации.

Вторая глава отражает методологию и методы исследования, которые подробно описаны и воспроизведены.

Третья глава посвящена анализу распространенности и структуры сахарного диабета в популяции беременных Московского мегаполиса по материалам ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». В данной главе подробно отражена клинико-anamnestическая характеристика участниц исследования, представлены особенности их течения беременности, родов и послеродового периода.

В четвертой главе продемонстрированы результаты лабораторных и инструментальных методов исследования: биохимического исследования, иммуноферментного и протеомного анализов, скрининга первого триместра беременности.

Пятая глава посвящена прогнозированию гестационного сахарного диабета при ожирении. На основании данных, полученных в ходе исследования, были установлены предикторы риска развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением и разработана с помощью дискриминантного анализа математическая модель прогноза персонального риска. Автором предложен модифицированный алгоритм тактики ведения женщин с ожирением на этапе прекоцепции и первого триместра беременности с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией. Алгоритм представлен в виде рисунка, наглядно иллюстрирующего выбор действий врача – акушера-гинеколога.

В обсуждении дан подробный анализ полученных соискателем результатов в сравнении с данными других исследователей. Глава изложена в дискуссионном стиле. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Диссертация отличается внутренним единством и завершается заключением с выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы.

Список литературы включает достаточное количество отечественных и зарубежных источников последних лет, соответствующих теме диссертации.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

Получены приоритетные данные о протеомном профиле женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом, которые существенно расширяют представления о патогенезе осложнений, связанных с беременностью, у данной когорты.

Доказана взаимосвязь между клинико-анамнестическими и лабораторными факторами, увеличивающие риск развития гестационного сахарного диабета.

Научно обоснован комплексный алгоритмированный подход к ведению пациенток с ожирением, который предполагает на этапе планирования беременности выявление факторов риска осложненного течения гестации, в первом триместре – формирование контингента риска возникновения гестационного сахарного диабета. Предложен алгоритм ведения женщин с ожирением с использованием математической модели прогноза, позволяющей своевременно выделять группу риска и целенаправленно профилактировать гестационный сахарный диабет.

Участие автора в сборе первичного материала составило более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор участвовал в курации всех беременных, включенных в исследование, проводил анкетирование женщин, осуществлял выкопировку данных из первичной медицинской документации, лично выполнил статистическую обработку данных и подготовку научных статей к публикации. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором самостоятельно.

По материалам и проблематике диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 11 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 5 – в изданиях, цитируемых в базах Scopus и Web of Science. Индекс Хирша автора составляет 3.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает полученные результаты. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Кыртикова Сергея Игоревича на тему «Прогнозирование гестационного сахарного диабета при ожирении»

