

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сичинава Лали Григорьевны на диссертацию Панова Антона Евгеньевича на тему «Оптимизация пренатальной диагностики диабетической фетопатии на фоне гипергликемии, впервые выявленной во время беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Гипергликемия во время беременности является важной современной междисциплинарной проблемой, которая сопряжена с высоким риском пери- и постнатальных осложнений.

Новые подходы к классификации гипергликемии изменили сроки диагностики и методы ведения данного состояния. Особый интерес представляют пациенты с генетически детерминированными типами сахарного диабета (СД), среди которых, прежде всего, выделяют 14 подтипов диабета MODY, каждый из которых ассоциирован с мутациями в определенном гене.

Клинически дифференцировать тип СД, выявленный только во время беременности крайне сложно, в связи с чем подтипы MODY могут быть ошибочно классифицированы как СД 1-го типа.

Важность своевременной диагностики подтипа генетически ассоциированной гипергликемии, можно рассмотреть на примере MODY2. Генетический дефект матери и плода напрямую определяет тактику ведения. Если плод унаследовал GSK мутацию, нерационально подобранная инсулинотерапия может приводить к гипотрофии плода, и наоборот при отсутствии у плода GSK мутации и недостаточной компенсации гипергликемии, формируется выраженная диабетическая фетопатия и макросомия.

В настоящее время нет возможности рутинно определять генотип плода неинвазивным методом во время беременности, но ряд современных исследований свидетельствуют о том, что ультразвуковые данные позволяют предположить наличие или отсутствие мутации у плода («суррогатный» предиктор) и оказать влияние на выбор терапевтической тактики, а также служить критерием начала инсулинотерапии и оценки ее эффективности.

Наиболее частым осложнением внутриутробной гипергликемии, независимо от ее причин, является развитие диабетической фетопатии (ДФ).

Самым распространенным признаком ДФ является макросомия, т.е.

увеличение размеров плода выше 90 перцентиля (П) для данного срока гестации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным методом диагностики ДФ.

Согласно Российскому Национальному консенсусу: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2012), увеличение живота плода больше 75П при установленном диагнозе СД во время беременности служит показанием к инсулинотерапии. В настоящее время существует, по меньшей мере, 10 перцентильных фетометрических таблиц, используемых в клинической практике в Российской Федерации. Значения 75П окружности живота плода по различным номограммам могут значительно отличаться друг от друга, что осложняет преемственность между специалистами УЗИ и своевременную диагностику макросомии и ДФ.

В настоящее время при ведении беременных с гипергликемией, необходимо учитывать ее форму и возможность наследования плодом генетически детерминированных типов СД, также необходима стандартизация фетометрических нормативов при УЗ-исследовании, корректировка его объемов и сроков для своевременного выявления ДФ.

Таким образом, тема диссертационного исследования Панова Антона Евгеньевича актуальна, а такие аспекты, как совершенствование ранней диагностики ДФ у пациенток с гипергликемией впервые выявленной во время беременности, обосновывают необходимость данного исследования, как с научной, так и с практической точки зрения.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Панова Антона Евгеньевича, обусловлена адекватным дизайном исследования, современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение и выводы.

Достоверность полученных результатов достигнута за счет достаточного объема клинического материала (обследовано 140 беременных женщин и их новорожденных). Степень статистической значимости полученных результатов достигнута за счет математической обработки материала с помощью критериев Стьюдента, Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, хи-квадрата, точного критерия Фишера, коэффициента ранговой корреляции Спирмена и ана-

лиза характеристической кривой (ROC-анализ). Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Научная новизна данной работы заключается в том, что проведены сравнительная оценка акушерских осложнений и перинатальных исходов у беременных с различными типами гипергликемии впервые выявленной во время беременности, в том числе MODY2, а также оценка эффективности различных перцентильных шкал, и фетометрических параметров для ранней диагностики макросомии плода, как предиктора диабетической фетопатии. Определены особенности формирования диабетической фетопатии в зависимости от типа гипергликемии впервые выявленной во время беременности и сроков выявления гестационного сахарного диабета. По результатам работы получен патент на изобретение.

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

Результаты диссертационного исследования Пацова Антона Евгеньевича, следует оценить, как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет существенное значение для решения актуальных проблем в акушерстве. В итоге проведенного диссертационного исследования на основе исследованных показателей разработаны новые ультразвуковые критерии для ранней диагностики макросомии плода, как предиктора диабетической фетопатии, при различных типах гипергликемии впервые выявленной во время беременности. Данные алгоритмы позволяют осуществлять персонализированное ведение пациентов с подозрением на генетически детерминированные типы сахарного диабета, а также выявлять диабетическую фетопатию плода в более ранние сроки гестации и своевременно решать вопрос о назначении инсулинотерапии, что позволяет уменьшить частоту макросомии и диабетической фетопатии и улучшить перинатальные исходы, а также снизить риски отдаленных метаболических осложнений для детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя сокращений и списка литературы.

Критический анализ 129 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования. Основная цель работы – совершенствование ранней диагностики фетопатии у пациенток с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности с целью улучшения перинатальных исходов.

Четыре задачи соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, написан подробно, четко и ясно. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо разбирается в изучаемой проблеме, умеет анализировать данные научных исследований. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором перечислены нераскрытые стороны изучаемой темы.

Во второй главе описаны материалы и методы, использованные в исследовании. Автором были проанализированы 240 историй болезни пациенток (не соответствующей критериям манифестного СД), из них в проспективное исследование были включены 140 женщин с впервые выявленной гипергликемией во время беременности. Пациентки были поделены на 2 основные и 1 контрольную группы в зависимости от срока беременности на момент выявления ГСД и наличия или отсутствия гипергликемии типа MODY2. Для поиска генетически детерминированных форм гипергликемии выполнено Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) беременным женщинам с гипергликемией. Также МГИ было выполнено детям, рожденным от матерей с MODY2.

В I группу были включены 24 беременных с гипергликемией типа MODY2. Выделены 2 подгруппы: GCK++(n-14) и GCK+/(n-10), в зависимости от наличия или отсутствия GCK мутации у ребенка. Во II группу вошли 46 беременных с ГСД и исключенной GCK мутацией. Данная группа также была разделена на 2 подгруппы, в зависимости от сроков выявления ГСД: подгруппа раннего ГСД до 24 недель гестации (n-26) и подгруппа позднего ГСД после 24 недель гестации (n-20). В контрольную (III) группу вошли

беременные (n=70) с исключенной гипергликемией и конституциональной макросомией плода (без проведения МГИ).

Количество обследованных беременных является достаточным клиническим материалом для решения поставленных задач и получения достоверных результатов.

Методы обследования, примененные в данной работе, являются современными и значимыми.

В главе 3 – «Клинические и акушерские особенности пациенток с гестационным сахарным диабетом» подробно освещены особенности анамнеза и течения беременности у пациенток исследуемых групп. Достоверно чаще пациентки I группы отмечали отягощенную наследственность по нарушению углеводного обмена. Также в исследуемых группах выявлены достоверные отличия по структуре осложнений настоящей беременности. Задержка роста плода, как следствие плацентарной недостаточности и преэклампсия достоверно чаще встречалась в основных группах (I и II), что повлияло на увеличение частоты кесарева сечения (КС) в данных группах (> 50%). Большинство родов в исследуемых группах произошли на доношенном сроке, сверхранных и преждевременных родов до 28 недель не отмечалось. Поздние преждевременные роды (34-36 недель) в I и II группах происходили достоверно чаще в сравнении с контрольной группой.

Перинатальной смертности в основной и контрольной группах не было. Подавляющее большинство детей родилось в удовлетворительном состоянии с оценкой 7/8 баллов по шкале Апгар.

Выявлены статистические отличия веса новорожденных, унаследовавших GSK мутацию, что крайне важно в прогнозировании генотипа плода до рождения. Показатели веса детей, рожденных матерями с мутацией в гене GSK, статистически не отличались от детей, рожденных от матерей с ранним и поздним ГСД.

В 4 главе диссертации «Особенности пренатальной диагностики формирования макросомии плода в исследуемых группах» определена частота и наиболее значимые сроки формирования макросомии, как предиктора ДФ.

Макросомия достоверно чаще встречается в подгруппе с поздним ГСД по сравнению с подгруппой раннего ГСД и группой MODY2. Получена отрицательная корреляция между назначением инсулинотерапии и формированием макросомии у детей в подгруппе позднего ГСД и группе MODY2.

Проанализированы и определены УЗ-маркеры, способные предсказать макросомию плода, как основной предиктор ДФ. При математических расчетах с использованием линейного дискриминантного анализа были сформированы модели прогноза развития макросомии. Данные модели работали с одинаковой достоверностью в основной и контрольной группах.

В ходе математического анализа не удалось выявить статистически значимых отличий параметров роста плодов в зависимости от наличия или отсутствия GSK мутации. Прогностической модели, способной предсказать наличие или отсутствие мутации у плода внутриутробно получено не было.

При сравнении эффективности различных перцентильных таблиц для ранней диагностики макросомии плода, как предиктора ДФ у матерей с гипергликемией установлено, что шкала ВОЗ проекта Intergrowth-21st обладает самой высокой чувствительностью (91%) в предсказании возможного формирования макросомии плода.

В главе 5 приведено детальное обсуждение полученных результатов и их сопоставление с публикациями российских и зарубежных специалистов, проводивших похожие исследования. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как обособленное и завершённое исследование.

Диссертация содержит 5 выводов, которые логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Работа заканчивается практическими рекомендациями, которые логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы конкретно и будут полезны для применения в клинической практике акушер-гинекологов, врачей ультразвуковой диагностики и эндокринологов.

Указатель литературы включает 129 источников, где 53 представлены на русском и 76 – на английских языках.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и содержит основные положения и выводы.

При анализе диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло.

Заключение

Диссертационная работа Панова Антона Евгеньевича «Оптимизация пренатальной диагностики диабетической фетопатии на фоне гиперглике-

мии, впервые выявленной во время беременности» является завершённой научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи в акушерстве – совершенствование ранней диагностики диабетической фетопатии у пациенток с гипергликемией впервые выявленной во время беременности, путем внедрения новых диагностических алгоритмов, что имеет существенное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа А.Е. Панова соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.