

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Заслуженного врача РФ
Башмаковой Надежды Васильевны на диссертационную работу Григорьянца

Армена Александровича, на тему:

**«Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой
деятельности у женщин с сахарным диабетом»,**
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01.- Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

По оценке Международной федерации диабета в 2019 г. в мире родилось около 18 % детей от матерей, у которых при беременности была отмечена та или иная форма гипергликемии. Медицинская и социальная значимость нарушений углеводного обмена, осложняющих течение беременности, обусловлена тем, что гипергликемия значительно увеличивает вероятность возникновения осложнений гестации.

Несмотря на огромные усилия, применяемые различные методы профилактики и лечения аномалий родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом, проблема окончательно не решена. В этой ситуации изучение процессов инициации, развития и регуляции родовой деятельности представляется весьма актуальным, играет огромную роль в профилактике перинатальных осложнений и сохранении здоровья матери и ребенка, позволяет снизить вероятность возникновения осложненного течения беременности, улучшить перинатальные исходы и привести к снижению количества оперативных родоразрешений и родового травматизма.

Своевременная диагностика и выбор тактики ведения родов у женщин с гипергликемией могут сыграть значительную роль в сохранении здоровья матери и ребенка. Вызывает большой интерес изучение роли релаксантов, таких как окситоцин и релаксин у этой категории женщин. Широкое исследование цитокинов показало участие некоторых из них в инициации и развитии родовой деятельности.

Цель работы отличается лаконичностью и четкостью формулировки, задачи логично вытекают из цели исследования.

Обоснованность и достоверность полученных данных.

Исследование выполнено на репрезентативной выборке пациенток. Статистическая обработка материала проведена с соблюдением требований к научным исследованиям. Дизайн исследования включает ретроспективную и проспективную группы наблюдения. Ретроспективно изучались распространенность и заболеваемость сахарным диабетом жителей Ростовской области и динамика заболеваемости сахарным диабетом беременных женщин. Проанализировано 1600 историй родов с составлением электронных статистических карт. Полученные данные подверглись тщательному анализу и статистической обработке.

При статистической обработке материала выполнялось сравнение групп на однородность, использовались как параметрические, так непараметрические критерии оценки, анализировались корреляционные связей между функциональными и биохимическими показателями маточно-плацентарно-плодового комплекса. Выводы соответствуют задачам и позволяют обосновать практические рекомендации. Положения, выносимые на защиту, демонстрируют достижение поставленной цели исследования.

Научная новизна.

В данной работе впервые разработана концепция, о том, что степень выраженности аномалий сократительной способности матки выражается в интенсивности продукции провоспалительных факторов роста в третьем триместре, таких как ИЛ-1 β , ФНО- α , ТФР- β , которые находятся в прямой корреляции с продукцией релаксантов (окситоцина и релаксина), от которых зависит интенсивность маточных сокращений. При физиологическом течении родов отмечается преимущественно правосторонний паттерн маточной активности, при котором происходит уменьшение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β и ТФР- β , на фоне повышения уровня релаксина и окситоцина. Такой же баланс контракtilьных биорегуляторов отмечается у беременных с сахарным диабетом, развившимся во время беременности на фоне

двусторонних маточных контракций. У беременных с сахарным диабетом 1 типа происходит выраженное подавление механизмов, инициирующих маточную активность, проявляющуюся в увеличении уровня ТФР-β, ФНО-α, ИЛ-1β и снижения продукции окситоцина и релаксина, приводящих к возникновению дискоординации родовой деятельности.

Практическая значимость.

На основании проведенного исследования диссертантом разработаны методы прогнозирования развития аномалии родовой деятельности у беременных женщин с СД 1 типа и ГСД. Предлагаемый диагностический алгоритм позволяет прогнозировать развития аномалии родовой деятельности в 37 недель беременности за счет определения в крови уровня цитокинов и релаксантов и своевременно скорректировать тактику ведения беременных с сахарным диабетом.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация Григорьянца А.А. написана традиционным способом, в соответствии с требованиям ВАК к диссертационным работам, состоит из введения, глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений.

Работа изложена на 138 страницах, иллюстрирована 26 рисунками и 33 таблицами. Библиографический указатель содержит 203 источника, из них 124 отечественных и 79 – зарубежных. Большинство цитируемых работ относится к публикациям последних 5 лет.

Первая глава охватывает основные работы по рассматриваемой теме, полностью раскрывает проблематику и актуальность данного диссертационного исследования. Автор выделяет из имеющегося многообразия публикаций работы, затрагивающие спорные и малоизученные стороны проблемы аномалий родовой деятельности у беременных с

сахарным диабетом и дифференцирует источники по дизайну исследования, влияющему на степень достоверности результатов.

Вторая глава посвящена описанию методов обследования пациенток. Четко изложены критерии включения/исключения, дизайн работы сформулирован и сопровожден наглядной схемой, облегчающей восприятие материала. Запланированные исследования выполнены у всех пациенток, включенных в работу, что обеспечило достаточный объем выборки.

В третьей главе представлена клиническая характеристика беременных, включенных в исследование, проведено сравнение анамнестических данных, лабораторных показателей между пациентками основной и контрольных групп. При изучении цитокинового баланса показано, что у женщин с сахарным диабетом 1 типа накануне наступления родов наблюдается значительное повышение некоторых цитокинов (ИЛ-1 β , ТФР- β и ФНО- α), а продукция окситоцина и релаксина – снижена, что связанно, с развивающейся дискоординацией родовой деятельности. Делается вывод, что избыток или недостаток продукции цитокинов и релаксантов может быть одним из звеньев патогенеза данного заболевания. У пациенток с гестационным сахарным диабетом наблюдается противоположная ситуация: цитокиновая продукция снижена, а уровень окситоцина – повышен.

Корреляционный и ROC-анализ позволил обозначить общность и специфику выявленных взаимозависимостей для каждого изученного осложнения беременности и выявить определенные маркеры, позволившие прогнозировать течение беременности и тактику ведения родов при данных осложнениях гестации.

У женщин с гестационным сахарным диабетом перед родами выявлены односторонние изменения в уровне ИЛ-1 β , ТФР- β и ФНО- α с физиологическими родами, что даёт возможность принять решение о проведении родов через естественные родовые пути. У женщин с сахарным диабетом 1 типа была выявлена наиболее значимая положительная взаимозависимость между

окситоцином и ИЛ-1 β , позволившая принять решение о проведении родов путем кесарева сечения (получен патент).

В четвертой главе описаны результаты проведенных исследований функционального состояния различных звеньев системы «мать-плацента-плод» у женщин с физиологической беременностью, сахарным диабетом 1 типа и гестационным диабетом. Изучены показатели кислотно-щелочного состояния крови у беременных с сахарным диабетом и физиологическим течением беременности. Выявлены особенности маточной активности у беременных обследуемых групп, обнаружено, что при различных формах сахарного диабета у беременных значительно чаще отсутствует изометрическая маточная активность, что приводит к развитию аномалий сократительной активности матки в родах.

Анализ результатов позволил автору разработать новый алгоритм прогноза развития аномалии родовой деятельности у беременных с использованием биохимических маркеров.

Проведена сравнительная характеристика клинических особенностей течения родов у женщин исследуемых групп. Доказано, что использование алгоритма позволяет снизить частоту экстренного кесарева сечения в группе женщин с СД 1 типа на 30,8% и в группе женщин с ГСД – на 9,5%.

В пятой главе обсуждаются полученные результаты. Автор обосновывает возможность и целесообразность использования разработанного алгоритма в практической деятельности.

В заключительной части работы представлены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации. Выводы отражают достижение поставленной цели и выполнение в полном объеме задач научного исследования. Практические рекомендации отличает простота подачи материала в виде схемы, позволяющей практическому врачу без значительных временных затрат использовать результаты научной работы на рутинном приеме. Итогом работы Григорьянца Армена Александровича стало повышение точности прогнозирования дискоординации родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом.

Содержание автореферата соответствует основным положением диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В рамках научной дискуссии к автору имеются вопросы:

1. Как Вы можете объяснить невысокую распространенность СД у беременных в Ростовской области? Мировые данные за 2017 г.: распространенность всех типов СД у беременных = 16,2% (атлас IDF, 2017 г.), а в Ростовской области в 2017 г. – 1,13% (табл. 1, с. 10, автореферат).
2. Зависит ли содержание цитокинов и релаксантов в сыворотке крови у беременных накануне и после родов от уровня глюкозы в крови, гликированного гемоглобина, эпизодов гипогликемии, от степени тяжести диабетической нефропатии и диабетической нейропатии, индекса массы тела матери? Какой уровень гликемии в родах является оптимальным для профилактики аномалий родовой деятельности по результатам Вашего исследования?
3. Какую антидиабетическую терапию получали ваши пациентки с гестационным сахарным диабетом? Влияла ли инсулинотерапия на содержание цитокинов и релаксантов в сыворотке крови у беременных?
4. В исследовании показано, что в группе пациентов с СД I типа все новорожденные имели массу тела более 4000 гр. И в группе с гестационным СД у 44 (89,8 %) новорожденных масса тела так же превысила 4000 гр. Какое влияние на прогнозирование аномалий родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом сахарным диабетом оказывал вес плода?

Заключение.

Диссертационная работа Григорьянца Армена Александровича на тему: «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом» является законченным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится новое

решение актуальной научно-практической задачи в акушерстве – разработка лечебно-диагностических подходов к ведению беременных с факторами риска аномалий родовой деятельности в контексте снижения числа оперативных родоразрешений.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что докторская диссертация Григорьянца Армена Александровича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к докторским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Григорянц Армен Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России,
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Башмакова Надежда Васильевна

Подпись д.м.н., профессора Н.В. Башмаковой

заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НИИ ОММ»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Дата: «3» июль 2021 г.



Сведения об оппоненте

по диссертации Григорьянц Армена Александровича на тему «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальност и, по которой защитена диссертация)	Ученое звание (по специально сти, кафедре)	Шифр специал ьности и отрасли наук)	Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)
Башмакова Надежда Васильевна	21.04.1948, Российская Федерация	ФГБУ «Уральский научно- исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г.Екатеринбург.	доктор медицинских наук, 14.01.01 –акушерство и гинекология, медицинские науки	профессор	14.01.01	1. Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин Башмакова Н.В., Фролухина О.Б., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г. Патент на изобретение RU 2716268 C1, 11.03.2020. Заявка № 2019131728 от 08.10.2019 2. Гестационный сахарный диабет-генетические аспекты Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Фролухина О.Б., Дерябина Е.Г. Проблемы репродукции. 2019. Т. 25. № 6. С. 22-28 3. Роль генов-кандидатов, как триггерных факторов развития гестационного сахарного диабета. Фролухина О.Б., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г. Лечение и профилактика. 2019. Т. 9. № 3. С. 39-46 4. Risk factors of cerebral ischemia in infants born to mothers

with gestational diabetes. Shupletsova J.S., Bashmakova N.V., Putilova N.V., Deryabina E.G., Tretyakova T.B., Pestryeva L.A., Tsivian P.B. Gynecological Endocrinology. 2017. Т. 33. № S1. С. 12-14

5.Способ прогноза риска развития гестационного сахарного диабета. Ларькин Д.М., Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г., Мазуров А.Д. Патент на изобретение RU 2589663 С1, 10.07.2016. Заявка № 201511699/14 от 05.05.2015

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

профессор, главный научный сотрудник

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

Подпись профессора Н.В. Башмаковой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НИИ ОММ»

Минздрава России,

кандидат медицинских наук

Башмакова Надежда Васильевна



Бычкова Светлана Владимировна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина 1.
email: omm@niim.mli
телефон: 8 (343) 371-87-68

Председателю
диссертационного совета
Д 208.008.10,
при ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, д.м.н., профессору
М.Е. Стациенко

Уважаемый Михаил Евгеньевич!

Я, Башмакова Надежда Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ознакомившись с диссертационным исследованием Григорьянца Армена Александровича на тему: «Оптимизация методов прогнозирования дискоординации родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология, согласна быть официальным оппонентом по диссертации.

Наличие публикаций в данной сфере подтверждаю.

Доктор медицинских наук, профессор,
Главный научный сотрудник Федерального государственного
бюджетного учреждения «Уральский
научно-исследовательский институт
охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Заслуженный врач Российской Федерации

Башмакова

Н.В. Башмакова

Подпись Н.В. Башмаковой «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБУ «НИИ ОММ»

Минздрава России, кандидат медицинских наук

«12» мая 2021 г.



С.В. Бычкова