

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН
А.А. Костин



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Макаровой Елены Леонидовны на тему: «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Распространенность ожирения с прошлого века до настоящего времени возросла втрое. Рост заболеваемости и накапливающиеся научные данные побудили Всемирную организацию здравоохранения объявить ожирение глобальной эпидемией. Около 30% женщин детородного возраста страдают ожирением и еще около 25% женщин данной группы имеют избыточную массу тела, соответственно растет число беременных с нарушением углеводного и жирового обмена. Данная категория пациенток подвергается повышенному риску осложнений беременности, репродуктивных потерь, оперативного родоразрешения, послеродовой инфекции, имеют меньше шансов инициировать и поддерживать грудное вскармливание. Изменения статуса гормонов жировой ткани (адипокинов), жирорастворимых витаминов, некоторых минералов и белков, их переносящих, оказывают значимое влияние на перекисное окисление липидов, формируя дисфункцию эндотелия, что клинически проявляется рядом гестационных осложнений, которые неизбежно ухудшают перинатальные исходы. Перспективным является изучение патогенетических механизмов взаимодействия адипоцитокинов и витамина D при беременности в сочетании с нарушением жирового обмена. Женщины с ожирением, зачастую имеют дефицитные состояния и по микроэлементному статусу. Изучение взаимодействий между адипокинами

и жирорастворимым витамином D, железом, медью у женщин с ожирением будут способствовать выявлению предикторов гестационных осложнений и формировать профилактические мероприятия как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности. Пациенток с избыточным весом и ожирением следует рассматривать не только как группу высокого риска ассоциированных с нарушением жирового обмена заболеваний у настоящего поколения, но и по развитию метаболических расстройств у будущих поколений. С учетом современных реалий эпидемия «ожирения» будет нарастать, что диктует необходимость создания программ по снижению акушерских и перинатальных рисков у женщин репродуктивного возраста с ожирением.

В связи с вышеизложенным, предложенные Макаровой Еленой Леонидовной способы прогнозирования акушерских осложнений: гестационного сахарного диабета, фетоплацентарной недостаточности, макросомии и задержки роста плода вносят существенный вклад в систематизацию научно-практических знаний по проблеме ожирения у беременных. Это способствует реализации принципов ранней предикции данных осложнений и дает возможность врачу акушеру-гинекологу сформировать группу риска и провести профилактические мероприятия для улучшения материнских и перинатальных исходов.

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

Диссертационное исследование Макаровой Е. Л. на тему «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением» соответствует специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Диссертационная работа основана на результатах анализа данных проспективного когортного клинического контролируемого исследования за период 2014-2024г на базе отделения охраны здоровья семьи и репродукции клинического многопрофильного медицинского центра ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, городского перинатального центра «ГКБ имени М.А. Тверье». Достоверность полученных результатов достигается необходимым объемом исследований на I и II этапе научной работы, что подтверждено расчетом объема выборки. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале: 327 пациенток с ожирением и 180 женщин группы сравнения (с нормальной массой тела при беременности) и 80 женщин контрольной группы вне беременности с нормальной массой тела. Методы исследования, примененные автором, разнообразны, современны и информативны: это клинические, биохимические,

морфологические и другие методики, которые делают результаты работы весьма убедительными. Статистическая обработка полученных результатов проведена с привлечением современных прикладных программ. Участие Н.А. Терехиной доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, в консультировании работы Макаровой Е.Л. обеспечило возможность системного подхода к биохимическим исследованиям, что подтверждается наличием более 30 совместных с диссертантом публикаций.

Выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации, представленные в работе, грамотно и научно обоснованы и полностью базируются на результатах проведенных исследований.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Диссертант четко сформулировал актуальную цель исследования: улучшение акушерских исходов у женщин с ожирением на основании поиска и выявления предикторов гестационных осложнений, разработки способов их прогнозирования и создания программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродовой реабилитации. В соответствии с целью определены задачи, решение которых направлено на последовательное достижение цели исследования.

В результате исследования расширены представления о патогенезе осложнений беременности при ожирении. Выявлено, что при андроидном (висцеральном) типе ожирения вероятность гестационных осложнений возрастает в 3-10 раз, что ухудшает перинатальные исходы. Автором предложены способы прогнозирования акушерских осложнений в первом триместре беременности. Дополнены сведения о новых предикторах гестационных осложнений у женщин с ожирением. Впервые в сыворотке крови беременных с ожирением уже в первом триместре определены диагностически значимые уровни содержания адипокинов, холекальциферола, использованы расчетные коэффициенты отношения лептина к адипонектину, отношения лептина к растворимым рецепторам лептина, индекс свободной фракции меди. При ожирении в сыворотке крови беременных выявлен дисбаланс адипокинов: повышение содержания лептина, резистина, снижение адипонектина и растворимых рецепторов лептина. Автором предложен предиктор плацентарной недостаточности - индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) равный или больше 5.

Впервые разработан способ прогнозирования макросомии плода в первом триместре беременности у женщин с андроидным типом ожирения путем

определения в сыворотке крови содержания лептина, растворимых рецепторов лептина и расчета прогностического индекса свободного лептина (при показателе более или равном 500 возрастает риск формирования макросомии). Автором впервые показано, что риск возникновения гестационного сахарного диабета при андроидном типе ожирения прогнозируется при снижении 25-гидроксихолекальциферола менее 20 нг/мл и адипонектина менее 10 мкг/мл.

Выявлены изменения показателей обмена железа и меди в сыворотке крови беременных с ожирением: увеличение содержания трансферрина, ферритина, церулоплазмينا, общей меди. Предложен способ прогнозирования задержки роста плода в первом триместре беременности у женщин с ожирением, используя расчетный показатель - процент свободной фракции меди (при его значении более 25% прогнозируется задержка роста плода).

Новизна исследования подтверждена четырьмя патентами на изобретение.

Научно-практическая значимость исследования

Макаровой Е. Л. разработаны оригинальные способы прогнозирования акушерских осложнений: гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, послеродовой депрессии, макросомии, задержки роста плода и на основании этого дополнены группы риска у женщин с ожирением, что обеспечивает несомненную научную и практическую значимость. Автором предложены и внедрены программы прегравидарной подготовки, ведения беременности и родов, послеродовой реабилитации у женщин с ожирением с оценкой эффективности этих программ по клиническим и биохимическим параметрам, которые выполнимы в любых медицинских организациях, оказывающих помощь женщинам в системе родовспоможения.

Доказана высокая эффективность предлагаемых программ с достижением лучших показателей (редукция массы тела, снижение репродуктивных потерь, частоты гестационного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии, задержки роста плода, развития перинатальной энцефалопатии, анемии новорожденных, соматической патологии).

Практические рекомендации, представленные в работе Е.Л. Макаровой, полностью адаптированы для широкого применения в клинической практике, а также в учебном процессе на кафедрах медицинских вузов при преподавании дисциплин «Акушерство и гинекология», «Биохимия» студентам, ординаторам и врачам-клиницистам в системе непрерывного медицинского образования. Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику службы родовспоможения г. Перми и Пермского края, акушерской службы ГБУЗ ПК

«Пермский краевой клинический перинатальный центр», ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье», женской консультации ГБУЗ ПК «Краснокамская ЦРБ», женской консультации ГБУЗ ПК «ГКП № 2», клинического многопрофильного медицинского центра ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, отделение охраны здоровья семьи и репродукции.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация Макаровой Е.Л. написана в традиционном стиле, изложена на 302 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав собственных данных, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и список литературы; иллюстрирована 51 рисунком, содержит 60 таблиц и 2 приложения.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, определена цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна, степень достоверности и апробация результатов. Дизайн исследования составлен логично, включает 2 этапа, что позволило решить поставленные задачи.

В первой главе «Обзор литературы» представлены современные представления об ожирении и его влиянии на акушерские и перинатальные исходы, отражает эрудицию автора в этом вопросе. Обзор хорошо структурирован и акцентирован на нерешенных проблемах прогнозирования осложнений беременности у женщин с ожирением. Особый интерес представляет анализ публикаций о показателях обмена адипокинов, железа, меди и витамина D при ожирении и их роли в процессе гестации. Обзор литературы логически подводит к обоснованию цели и задач исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» описаны дизайн, этапы исследования, дана подробная характеристика клинических, лабораторных и других методов исследования. Следует отметить очень большой массив данных, как в плане клинического материала, так и в плане многообразия методик. Использование комплекса современных клинических и лабораторных методов, применение актуальной статистической обработки доказывают обоснованность выводов и практических рекомендаций этой работы.

В главах собственных исследований представлены результаты работы, изложенные систематизировано и логично. Третья глава описывает клинико-анамнестические данные, включая анализ течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с ожирением в зависимости от индекса массы тела и типа ожирения,

Четвертая глава посвящена оценке адипокинового статуса беременных с ожирением в зависимости от степени и типа ожирения. В главе показана значимость полученных данных в прогнозировании акушерских осложнений у женщин с ожирением.

В пятой главе исследовано содержание холекальциферола в крови женщин, ранжированных по степени и типу ожирения, проанализированы особенности содержания холекальциферола в зависимости от времени года, предложен способ прогнозирования гестационного сахарного диабета в первом триместре беременности у пациенток с андронидным типом ожирения. Результаты сопоставляются с имеющимися клиническими рекомендациями, обновлены группы риска по формированию гестационного сахарного диабета и послеродовой депрессии.

В шестой главе проведен анализ содержания показателей обмена железа и меди, фермента холестаза гамма-глутамилтранспептидазы в крови беременных с разной степени и типом ожирения. Определена связь изученных маркеров с формированием гестационных осложнений у женщин с ожирением: анемического синдрома, заболеваний печени при беременности, задержки развития плода.

Седьмая глава представляет результаты перспективного исследования эффективности программ прегравидарной подготовки и ведения беременности, направленных на лечение ожирения и дефицита нутриентов, в частности, витамина D и железа. Большой интерес представляет предложенные маркеры акушерских осложнений: адипокины, уровень холекальциферола. Показана эффективность разработанных программ для профилактики репродуктивной патологии у женщин с ожирением. На основании полученных показателей обмена железа и меди предложен простой и логичный алгоритм диагностики анемического синдрома у женщин с ожирением.

Восьмая глава посвящена оценке эффективности программ ведения родов и послеродовой реабилитации женщин с ожирением. Обоснован дополнительный прием витамина D для снижения риска развития послеродовой депрессии у женщин с ожирением. Показано, что использование авторских программ улучшает материнские и перинатальные исходы.

В разделе «Обсуждение результатов» автор анализирует полученные данные и обсуждает их в контексте современных зарубежных и отечественных научных исследований. Выводы логичны, полностью соответствуют поставленным задачам и непосредственно вытекают из проведенного исследования. Практические рекомендации изложены кратко и конкретно, адресованы практическим врачам.

Список литературы содержит 372 источника, из них 142 - отечественных авторов.

Публикации по теме исследования

По результатам исследования опубликовано 46 печатных работ, из них - 17 в рекомендованных ВАК Российской Федерации периодических изданиях, одно учебное пособие, получено 4 патента на изобретение.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Представленные в диссертационной работе практические рекомендации по повышению точности прогноза акушерских осложнений у женщин с ожирением, эффективность предложенных программ (редукция массы тела, снижение репродуктивных потерь, частоты гестационного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии, задержки роста плода, развития перинатальной энцефалопатии, анемии новорожденных, соматической патологии), предложенная профилактика гестационных осложнений могут быть рекомендованы для работы акушерско-гинекологических отделений, а также - в учебном процессе на кафедрах медицинских вузов при преподавании дисциплин «Акушерство и гинекология» и в системе НМО.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат соответствует теме диссертационного исследования, полностью отражает основное содержание работы, включая основные результаты, научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные автором в диссертационной работе.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению диссертации и автореферата нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Макаровой Елены Леонидовны на тему «Прогнозирование и профилактика акушерских осложнений у беременных с ожирением», выполненная под руководством д.м.н. профессора Михаила Михайловича Падруль и д.м.н., профессора Натальи Александровны Терехиной

