

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Хисамо Сальмы Алиевны «Структурно-физиологическая характеристика сердечно-сосудистой системы у беременных с дефицитом массы тела: прогнозирование риска развития осложнений гестации», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология в Совет по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Хисамо Сальмы Алиевны «Структурно-физиологическая характеристика сердечно-сосудистой системы у беременных с дефицитом массы тела: прогнозирование риска развития осложнений гестации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология, области исследования пункт 5, отрасли – медицинские науки и профилю совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при УО «ГрГМУ».

Актуальность темы диссертации

Дефицит массы тела по классификации ВОЗ определяется индексом массы тела менее 18,5 кг/м². По данным литературы распространенность дефицита массы тела у беременных может достигать более 25%. Дефицит массы тела у беременных сопровождается увеличением частоты железодефицитной анемии, гипотонии, гипоксии плода, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода. У беременных с дефицитом массы тела достоверно чаще прибегают к родовспоможению путем кесарева сечения.

Известно, что течение беременности при ДМТ характеризуется более высокой частотой угрозы прерывания, рвоты беременных, анемии беременных, плацентарной дисфункции, задержки роста плода, патологии костно-связочного аппарата. При ДМТ в родах чаще происходит несвоевременное излитие околоплодных вод и аномалии родовой деятельности. Перинатальные последствия характеризуются высокой частотой задержки внутриутробного развития новорождённого и рождением ребёнка с низкой массой тела.

При этом, несмотря на имеющиеся в литературе данные, по-прежнему состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с ДМТ изучено недостаточно. Актуальность данной темы обусловлена высокой распространенностью ДМТ среди женщин репродуктивного возраста.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Соискателем выполнено проспективное одноцентровое исследование, в которое было включено 117 беременных женщин от 18 до 42 лет (Me 29 [25; 32] лет). Все женщины разделены на 2 группы: 1-я группа – основная (ОГ): 82 женщины (70%), имеющие ИМТ <18,5 кг/м²; 2-я группа – контрольная группа (КГ) – 35 беременных женщин (30%) с ИМТ 18,5–24,9 кг/м²).

Впервые проведен проспективный анализ динамики углеводного, белкового и липидного обмена, гормонального статуса, изменений сердечно-сосудистой системы во время беременности у женщин с ДМТ. Беременные с ДМТ характеризуются высокими показателями липидограммы (общий холестерин, ЛПНП и триглицериды), кортизола и альдостерона. Показатели углеводного (глюкоза, лептин и С-пептид) и электролитного баланса (K⁺, Na⁺, Cl⁻), тиреотропного гормона (ТТГ), общего белка и гемоглобина имели низкие значения.

Определены осложнения во время беременности у женщин с ДМТ: угрожающий выкидыш (39%), токсикоз (36,6%), хроническая фетоплацентарная

недостаточность (26,8%), преэклампсия (6,1%), патологическое количество околоплодных вод (13,4%). К нежелательным исходам беременности относили экстренное кесарево сечение (7,3%), преждевременные роды до 36 нед. беременности (2,4%), выкидыш до 20 нед. беременности (9,8%). К осложнениям со стороны плода относили маловесный плод (32,4%), врожденные пороки развития (14,9%), синдром задержки развития плода (25,7%).

Выявлены предикторы развития осложнений беременности (ИМТ $<18,135 \text{ кг/м}^2$, триглицериды $>1,765 \text{ ммоль/л}$, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) $>2,79 \text{ ммоль/л}$, лептин $<8,8 \text{ нг/мл}$, калий $<4,15 \text{ ммоль/л}$, экстрасистолия >400 в сутки); со стороны плода (ИМТ $<18,11 \text{ кг/м}^2$, триглицериды $>1,765 \text{ ммоль/л}$, калий (K^+) $<3,85 \text{ ммоль/л}$, натрий (Na^+) $<137,25 \text{ ммоль/л}$, общий белок $<59,75 \text{ г/л}$, экстрасистолия >500 в сутки, глюкоза $<4,15 \text{ ммоль/л}$, лептин $<4,2 \text{ нг/мл}$); нежелательных исходов беременности (ИМТ $<17,93 \text{ кг/м}^2$, экстрасистолия >487 в сутки, глюкоза $<4,71 \text{ ммоль/л}$, прогестерон $<83,50 \text{ нм/л}$, тиреотропный гормон (ТТГ) $<0,535 \text{ мкМЕ/мл}$, альдостерон $>283,5 \text{ пг/мл}$).

Впервые разработаны прогностические модели риска развития осложнений беременности со стороны матери (специфичность 84,7%, чувствительность 68,8%); развития осложнений со стороны плода (специфичность 76,9%, чувствительность 81,6%) нежелательных исходов беременности у женщин с ДМТ (специфичность 77,6%, чувствительность 93,8%). Разработаны алгоритмы прогнозирования и профилактики нежелательных исходов у беременных с ДМТ. Созданы оценочные шкалы стратификации групп риска, основанные на оценке клинико-инструментальных предикторов у беременных с ДМТ.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследования в диссертационной работе Хисамо С.А. выполнены на достаточном объеме выборки беременных с дефицитом массы тела (117

беременных женщин от 18 до 42 лет (Me 29 [25; 32] лет). Все женщины разделены на 2 группы: 1-я группа – основная (ОГ): 82 женщины (70%), имеющие ИМТ <18,5 кг/м²; 2-я группа – контрольная группа (КГ) – 35 беременных женщин (30%) с ИМТ 18,5–24,9 кг/м²).

Всем пациенткам проводилось заполнение адаптированного опросника пищевых предпочтений (Скугаревский О.А и др., 2011г) для оценки дезадаптивности ключевых феноменов отклоняющегося пищевого поведения. Согласно ключам интерпретации результатов, стеноид, равный или превышающий 7, дает основание для диагностирования дезадаптивного пищевого поведения. Уровень стеноидов 7 и выше значимо чаще регистрировался у беременных с ДМТ (42,6%).

Конечными точками выбраны осложнения беременности (угрожающий выкидыш, рвота беременных, ХФПН, патологическое количество околоплодных вод (многоводие, маловодие), преэклампсия, гестационная АГ, отслойка плаценты, гипертрофия плаценты), нежелательные исходы беременности (выкидыш, аборт, преждевременные роды), влияние осложнений течения беременности на плод и особенности развития плода (ВПР, синдром задержки развития плода, осложнения со стороны плода в родах).

Исследования структурных и гемодинамических параметров сердца проводили методом эхокардиографии на цифровом ультразвуковом аппарате кардиологического профиля Siemens Acuson S 2000 (2016 г., Германия) с использованием датчика с частотой сканирования 2,5 мГц в М- и В-режимах, с полным доплеровским исследованием внутрисердечных потоков, а также с применением миокардиальной тканевой доплерэхокардиографии.

24-часовое мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) с трехканальной записью проводили портативным кардиорегистратором «Кардиан» КР-01 (Беларусь). Анализировали следующие показатели среднесуточные параметры ЧСС, средние значения дневной и ночной ЧСС, максимальная и минимальная ЧСС. Для оценки циркадной изменчивости ЧСС использовался циркадный индекс, как отношение

средней дневной к средней ночной ЧСС. Также определялись временные показатели вариабельности сердечного ритма для оценки влияния симпатической и парасимпатической нервной систем у пациентов.

Для определения концентрации биохимических показателей сыворотки крови: общий белок, мочевины, креатинин, мочевая кислота, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, триглицериды, общий холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности, глюкоза, использовали коммерческие диагностические наборы CORMAY (Польша), DIALAB (Австрия), «Витал Диагностикс СПб», Россия, электролиты K^+ , Na^+ , Cl^- определяли на анализаторе электролитов Ilyte Na/K/Ca/pH (Корея).

Содержание эстрадиола, пролактина, кортизола, прогестерона, альдостерона, инсулина, лептина, С-пептида, тироксина свободного, ТТГ, антител к тиреопероксидазе определяли с помощью иммуноферментных коммерческих наборов Вектор-Бест (РФ), Хема-Медика (РФ), АнализМед (РБ), Biotech Co. Ltd. (Китай). Измерение показателей проводили на фотометре универсальном Ф300 («Витязь», РБ).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 28. При обработке данных использовались параметрические и непараметрические методы. Для параметрических выборок рассчитывался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок оценивали U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью сравнения номинальных данных применяли критерий χ^2 Пирсона.

Для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ): отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в группе контроля. При проецировании данных ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

С целью количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали относительный риск (ОР): число раз риска исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска. При проецировании полученных значений ОР на генеральную совокупность рассчитывали 95% ДИ.

Прогностическую модель риска определенного исхода строили при помощи метода бинарной логистической регрессии. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 .

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости.

Объем исследований, использованные методики позволили корректно обосновать научные выводы диссертационной работы. Заключение и практические рекомендации достоверно отражают полученные результаты.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с рекомендациями по их использованию

Основные научные результаты получены в рамках НИОК(Т)Р «Разработать метод медицинской профилактики нарушений ритма и проводимости сердца у беременных с дефицитом массы тела» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» подпрограмма «Терапия» 2021–2025 гг. (07.2019-06.2022, № ГР 20192355)

Изучены особенности сердечно-сосудистой системы у женщин с ДМТ во время беременности: установлено, что женщины с ДМТ имеют более высокие значения индексов конечно-диастолического (ИКДР) и конечно-систолического размеров (ИКСР) левого желудочка, фракции выброса левого желудочка,

меньшие размеры сердца и аорты, индекса массы миокарда, высокую активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, желудочковую (28%) и наджелудочковую экстрасистолию (50%), пароксизмы наджелудочковой тахикардии (8,5%).

Автором установлено, что во время беременности у женщин с дефицитом массы тела отмечается более высокая гемодинамическая нагрузка сердечно-сосудистой системы: установлены статистически более высокие значения ($p < 0,005$) индексов конечно-диастолического и конечно-систолического размеров левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, а также достоверно чаще регистрировалась регургитация на митральном ($p = 0,008$), легочном ($< 0,001$) и трикуспидальном ($p = 0,034$) клапанах. Чаще ($p = 0,006$) регистрировался пролапс митрального клапана, что может быть связано с более выраженной вегетативной дисфункцией.

Выявлено, что в группе пациенток с дефицитом массы тела средняя частота сердечных сокращений (дневная, ночная и среднесуточная) была достоверно ниже, по сравнению с группой пациенток с нормальной массой тела ($p < 0,05$). Отмечалось статистически значимо больше желудочковых ($p = 0,027$), наджелудочковых ($p = 0,001$) экстрасистол и эпизодов наджелудочковой бигимении ($p = 0,047$). Показатели вариабельности сердечного ритма (SDNN, SDANNi, SDNNi), статистически значимо были выше ($p = 0,001$).

В диссертационной работе впервые установлено, что у беременных с дефицитом массы тела выявлены нарушения липидного (более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов ($p < 0,005$)) и углеводного обмена (значимо ($p < 0,005$) более низкие показатели глюкозы, лептина, С-пептида); отмечалось более высокое значение уровней кортизола и альдостерона ($p < 0,005$), а также ниже ($p < 0,005$) был уровень ТТГ.

Для пациенток с дефицитом массы тела разработаны прогностические модели для оценки риска развития осложнений во время беременности ($p = 0,001$) (чувствительность 68,8%, специфичность 84,7%) и нежелательных исходов

беременности ($p < 0,001$) (чувствительность 93,8%, специфичность 77,6%), а также- прогностическая модель риска развития осложнений со стороны плода ($p < 0,001$) (чувствительность 81,6%, специфичность 76,9%). Разработан алгоритм стратификации риска развития осложнений у беременных.

Практическая значимость работы заключается во внедрении в практическую практику прогностических моделей оценки риска развития осложнений беременности, осложнений со стороны плода и нежелательных исходов беременности. Полученные в процессе выполнения диссертационной работы новые научные результаты и основанные на них практические рекомендации позволят повысить эффективности стратификации риска развития осложнений у беременных с дефицитом массы тела.

Результаты исследования внедрены в Республике Беларусь: Республиканский научно-практический центр «Мать и Дитя», «1-я городская клиническая больница» г. Минска, «5-я городская клиническая больница» г. Минска, «Клинический родильный дом Минской области», что подтверждено 4 актами о внедрении.

Опубликованность результатов диссертационного исследования в научной печати

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ: из них 6 статей, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (2,73 авторских листа), (5 - в журналах, 1 - в сборнике научных статей, 3 статьи в материалах конференций и 5 тезисов докладов общим объемом 0,6 авторского листа. Общий объем опубликованных материалов составил 3,47 авторских листов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению, включающая практические аспекты диссертации общим объемом 0,14 авторского листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация состоит из общей характеристики работы, основной части, включающей главу аналитического обзора литературы, главу с изложением объекта и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, заключение, библиографический список, список публикаций соискателя ученой степени, приложения. Полный объем диссертации составляет 119 страниц компьютерного текста, содержит 54 таблицы и 11 рисунков (24 страницы). Приложения представлены на 5 страницах. Список использованных литературных источников (8 страниц) включает 70 источников (52 русскоязычных, 18 на иностранном языке), 17 публикаций соискателя ученой степени.

Оформление диссертационной работы и автореферата выполнено в соответствии с Постановлением ВАК Республики Беларусь и согласно Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Рукопись автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и включает общую характеристику работы, материал и методы исследования, основные результаты, положения, выводы, практические рекомендации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертационная работа Хисамо С.А. является самостоятельно выполненным научным трудом, по структуре, объему, новизне и практической значимости полученных результатов, отвечающим требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Использованные методы исследования и статистической обработки полученных данных соответствуют поставленным задачам и цели диссертационной работы. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны. Основные научные

положения проведенного исследования имеют достаточный уровень апробации и опубликованы в открытой печати.

Четко сформулированная цель и поставленные задачи диссертационной работы, объем и комплексный характер проведенных исследований с применением современных диагностических методов, проведенная на должном уровне статистическая обработка полученных данных, их анализ и корректная интерпретация, внедрение в практическое здравоохранение новых методов, разработанных на основе полученных научных результатов, опубликованность в отечественных и зарубежных научных изданиях свидетельствуют о высокой научной квалификации Хисамо Сальмы Алиевны и ее соответствии ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Замечания

1. В работе имеются единичные опечатки, стилистические неточности, которые не умаляют достоинства работы и не влияют на полученные конечные результаты.

Заключение

Диссертационная работа Хисамо Сальмы Алиевны «Структурно-физиологическая характеристика сердечно-сосудистой системы у беременных с дефицитом массы тела: прогнозирование риска развития осложнений гестации» отвечает требованиям пунктов 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06. 2022 № 190), предъявляемым к кандидатским диссертациям, соискатель достоин искомой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук Хисамо С.А. может быть присуждена за:

- Впервые проведенный анализ структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и основных обменных процессов у женщин с ДМТ во время беременности.

- Выявление предикторов развития осложнений беременности (ИМТ <18,135 кг/м², триглицериды >1,765 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) >2,79 ммоль/л, лептин <8,8 нг/мл, калий <4,15 ммоль/л, экстрасистолия >400 в сутки);
- Выявление предикторов развития осложнений со стороны (ИМТ <18,11 кг/м², триглицериды >1,765 ммоль/л, калий (K⁺) <3,85 ммоль/л, натрий (Na⁺) <137,25 ммоль/л, общий белок <59,75 г/л, экстрасистолия >500 в сутки, глюкоза <4,15 ммоль/л, лептин <4,2 нг/мл);
- Выявление предикторов развития нежелательных исходов беременности (ИМТ <17,93 кг/м², экстрасистолия > 487 в сутки, глюкоза <4,71 ммоль/л, прогестерон <83,50 нм/л, тиреотропный гормон (ТТГ) <0,535 мкМЕ/мл, альдостерон >283,5 пг/мл).
- Разработку прогностических моделей риска развития осложнений беременности со стороны матери (специфичность 84,7%, чувствительность 68,8%); развития осложнений со стороны плода (специфичность 76,9%, чувствительность 81,6%) нежелательных исходов беременности у женщин с ДМТ (специфичность 77,6%, чувствительность 93,8%).
- Разработку алгоритмов прогнозирования и профилактики нежелательных исходов у беременных с ДМТ.

Профессор 1-й кафедры внутренних болезней

УО «Гродненский государственный

медицинский университет»,

доктор медицинских наук, профессор

04.10.2024 г.

В.М. Пырочкин

Подпись Пырочкина В.М. удостоверяю,

инспектор отдела кадров УО «ГрГМУ»