

ОТЗЫВ

официального оппонента Капустина Романа Викторовича на диссертационную работу Логиновой Екатерины Владимировны на тему «Прогнозирование и ранняя антенатальная диагностика диабетической фетопатии и макросомии у беременных с сахарным диабетом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность исследования

Неуклонный рост распространённости сахарного диабета (СД) среди беременных, его крайне неблагоприятное влияние на состояние здоровья матери, плода и новорожденного обуславливает высокую актуальность темы исследования. Помимо высокого риска перинатальных осложнений, нарушение углеводного обмена во время беременности выступает важным фактором фетального программирования, оставляя тяжелый метаболический след для потомства. Известно, что наиболее неблагоприятным проявлением неконтролируемой гипергликемии в отношении плода является развитие у него симптомокомплекса совокупных патологических изменений, которые обобщены в понятие «синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом (P70.1)», или диабетическая фетопатия (ДФ). Диабетическая фетопатия выступает одной из основных причин перинатальных осложнений у женщин с любым типом СД.

В современной литературе имеется ряд исследований, посвященных отдельным аспектам прогнозирования неблагоприятных акушерских и перинатальных осложнений у беременных с различными типами СД. В настоящее время достигнуты определенные успехи в области антенатального выявления признаков макросомии плода у беременных с СД, однако мало изученными остаются вопросы, связанные с проблемой прогнозирования и своевременной диагностики диабетической фетопатии. Основной фокус

исследователей направлен на выявление факторов риска, лабораторных и ультразвуковых предикторов этого осложнения. Но несмотря на это, надежное прогнозирование ДФ у беременных с СД затруднено ввиду отсутствия унифицированных и точных специфических маркеров ДФ и/или их комбинации. До сих пор не определены минимальные значения гликемии, выступающие валидным критерием в отношении повышенного риска развития эмбриопатии. Отсутствуют надежные и конкретные критерии в отношении антенатальной оценки степени тяжести проявлений ДФ. Таким образом, проблема диабетической фетопатии носит концептуальный характер, связанный не только с возможностью раннего антенатального выявления данного гестационного осложнения, но и недостатками в отношении критериев постановки диагноза и терминологии.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Логиновой Екатерины Владимировны на тему «Прогнозирование и ранняя антенатальная диагностика диабетической фетопатии и макросомии у беременных с сахарным диабетом» представляется актуальной и своевременной.

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

Исследование проведено на достаточно высоком уровне с использованием эффективных методик и современной статистической обработки данных. Репрезентативность исследуемых когорт обусловлена адекватным объемом выборки: 287 беременных, которые были разделены на несколько групп с учетом наличия сахарного диабета или его отсутствия, типа СД (1-й, 2-й, ГСД) и метода его коррекции. Расчет необходимого количества участников исследования проводился с использованием общепризнанных подходов, обеспечивающих репрезентативность полученных сведений на уровне не менее 95%, уровень требуемой мощности исследования

повышенной точности – 90%. Важно подчеркнуть, что для дизайна исследования были использованы международные рекомендации STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology).

Дизайн исследования включал в себя 2 этапа: *первый* – когортное продольное исследование, посвященное изучению особенностей темпов роста плодов от матерей с различными типами СД и без нарушений углеводного обмена, оценке их анатомических особенностей, экстраэмбриональных структур, строению тимуса, выявлению ранних предикторов ДФ и макросомии. Наряду с этим, выполнялся анализ структуры акушерских и перинатальных осложнений у женщин с СД, оценка состояния их новорожденных. Для изучения факторов риска ДФ и макросомии у беременных с СД выполнялся опрос/анкетирование. Факторы, искажающие результаты исследования были проверены методом стратификации.

Второй этап работы был представлен обсервационным исследованием «случай – контроль». Соблюдена репрезентативность когорт по числу «случаев» к «контролю» 1:1. В I группе (беременные с СД) родилось 53 новорожденных с диагнозом «синдром новорожденного от матери с диабетом» (ДФ) – «случаи». Подбор пары «контроля» выполнялся методом подобранных пар/копия-пара или псевдорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности) по 3 признакам: наличие такого же типа СД, наличие анамнестических и/или лабораторных факторов риска ДФ, наличие пренатальных маркеров ДФ. Таким образом, собранные данные на 1-м этапе исследования были проспективно проанализированы у 106 матерей с СД и их новорожденных (53 – с ДФ, 53 – без ДФ).

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватным дизайном и методами исследования, а также их объемом, что обеспечило проведение правильной проверки гипотезы.

Выводы и практические рекомендации подтверждены данными, представленными в таблицах и рисунках, вытекают из результатов

исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. Суть диссертационной работы полностью соответствует современным представлениям, является актуальной для клинической практики. Достоверность полученных результатов, отраженных в диссертационной работе Логиновой Е.В., не вызывает сомнений.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведенного исследования, автором дополнены современные представления о патогенезе диабетической фетопатии и макросомии плода у беременных с различными типами сахарного диабета. Подтвержден вклад фактора избыточной массы тела и чрезмерной гестационной прибавки веса у матери с СД на риск формирования крупного плода и новорожденного. Изучена взаимосвязь между степенью нарушений углеводного обмена у матери и развитием гипоплазии тимуса плода. Дополнены имеющиеся сведения об особенностях течения раннего неонатального периода у детей от матерей с СД с учетом установленного диагноза ДФ.

Разработан подход комплексной оценки клинико-anamнестических факторов риска и данных ультразвукового исследования для ранней диагностики и прогнозирования ДФ и макросомии плода.

Практическому здравоохранению предложен дополнительный подход к ведению беременных с СД, включающий в себя использование методики расчета значения тимо-торакального индекса (ТТИ) при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), а также разработанные математические модели прогноза риска формирования ДФ и макросомии плода с расчетом на предложенном онлайн-калькуляторе. Точность заявленного способа прогнозирования риска ДФ составляет до 90,6%, макросомии – до 82,4%. Важным является то, что разработанная модель прогнозирования диабетической фетопатии может применяться уже с этапа проведения второго

ультразвукового скрининга (19-21 недели), что способствует заблаговременному выявлению риска развития данной патологии.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки) и приоритету научно-технологического развития РФ «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)».

Материалы работы Логиновой Екатерины Владимировны были представлены на XV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2021); на IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу перинатального центра родильного дома ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН.

Научная новизна данной работы

Расширены представления о концепции патогенеза аномального роста и структуры плода (макросомия, диабетическая фетопатия) у беременных с различными типами сахарного диабета.

Установлены новые ранние ультразвуковые маркеры диабетической фетопатии и макросомии плода у женщин с СД, валидирована их диагностическая значимость и ценность для клинической практики. Изучены дополнительные критерии оценки состояния фетуса при нарушениях углеводного обмена у матери.

Определена частота встречаемости гипоплазии тимуса у плодов (по данным УЗИ) от матерей с различными типами сахарного диабета. Установлено минимальное пороговое значение тимо-торакального индекса для ранней антенатальной диагностики и прогнозирования ДФ. Доказана роль и показана взаимосвязь между снижением тимо-торакального индекса плода и гипергликемией у беременных с СД.

Изучена диагностическая значимость конкретных клинических и лабораторных факторов риска как макросомии плода, так и диабетической фетопатии.

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

Результаты исследования дополнили современные представления о патогенезе и факторах риска формирования макросомии и диабетической фетопатии у женщин с различными типами СД, структуре акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от наличия данных нозологий. Дополнены сведения о наиболее значимых ультразвуковых и лабораторных критериев, отражающих формирующиеся изменения плода в условиях гипергликемии у матери.

Разработан новый метод, позволяющий на основании комплексной оценки анамнестических, лабораторных и ультразвуковых критериев заблаговременно рассчитать персонализированный риск развития ДФ и макросомии плода у беременных с СД.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация представлена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 46 таблицами. Список литературы включает 134 источника (29 отечественных и 105 — иностранных авторов).

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы. На основании положений об актуальности, новизны темы исследования, теоретической и практической значимости, сформулированы цель и задачи работы. Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны наглядно и подробно.

В первой главе подробно отражены основные понятия о диабетической фетопатии, эпидемиологии и формах макросомии, основах патогенеза формирования изменений у плода при гипергликемии у матери, роли ультразвуковой диагностики в оценке состояния плода у беременных с СД. Проведенный обзор литературных данных позволил в полной мере определить недостаточность имеющейся информации по проблематике исследования.

Во второй главе подробно описаны программа, дизайн, контингент, материалы и методы проведенного исследования. Отдельного внимания заслуживает крайне высокий уровень представленных статистических методов исследования.

Третья, четвертая и пятая главы посвящены результатам собственных исследований, в них представлены общая клиничко-анамнестическая характеристика, особенности течения беременности и родов у обследованных женщин, результаты пренатальной диагностики с подробным анализом фетометрических данных и диагностической точности маркеров ДФ, методы

прогнозирования ДФ, макросомии плода, и особенности раннего неонатального периода детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом.

Шестая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автор проводит глубокий анализ результатов исследования, а также сравнивает собственные данные с информацией в современной литературе. Проведенный автором анализ позволяет в полной мере оценить адекватность решения поставленных в данном исследовании задач.

Личный вклад диссертанта в наиболее значимые результаты

Автором лично проведен анализ литературных источников по теме диссертационной работы, определены объем и состав изучаемой выборки, сбор материала, сонографические исследования, выбор методов для обработки полученных данных, статистический анализ и методы программного моделирования (математические методы прогнозирования).

Статистическая обработка материала проведена по общепринятым критериям с использованием компьютерного анализа.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ или РУДН, 4 – в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Выводы и практические рекомендации логичны, актуальны, обоснованы достаточным фактическим клиническим материалом, вытекают из сути работы и достаточно полно отражают ее содержание. Автореферат соответствует тексту диссертации и содержит в себе основные моменты диссертационной работы.

Общая оценка работы положительная, имеется ряд орфографических ошибок, но принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Вопросы в порядке дискуссии:

1. Как Вы можете объяснить наличие утолщения подкожно-жировой клетчатки вокруг головки и животика плода (так называемый «двойной контур») у ряда женщин контрольной группы?
2. Как Вы можете объяснить высокую частоту выявления кардиомегалии (30,1%) у новорожденных с установленными признаками диабетической фетопатии, а также значимое расхождение этих данных с антенатальным этапом, где было выявлено всего 9,4% таких случаев?
3. На Ваш взгляд большей диагностической ценностью в отношении диагностики макросомии плода и диабетической фетопатии у беременных с СД обладает 75 или 90 перцентиль показателей структур плода по данным УЗИ? Какое значение это может иметь при формировании клинического решения о сроках и способе родоразрешения?

Заключение

Диссертационная работа Логиновой Екатерины Владимировны на тему «Прогнозирование и ранняя антенатальная диагностика диабетической фетопатии и макросомии у беременных с сахарным диабетом» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – улучшение перинатальных исходов у беременных с сахарным диабетом. Научная работа Логиновой Е.В. по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте изложения, обоснованности выводов и практических рекомендаций полностью соответствует требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пункту 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019 г., а ее автор, Логинова Екатерина Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

Доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Капустин

Роман Викторович

Подпись д.м.н., Капустина Р. В. удостоверяю

Специалист отдела управления персоналом



Скороходова

Екатерина Сергеевна

Дата: 30 сентября 2022

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

199034, город Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3.

Тел. +7 (812) 328-98-33;

e-mail: iagmail@ott.ru