

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Капустина Романа Викторовича на диссертационную работу Абрамовой Марии Евгеньевны на тему: «Оптимизация тактики ведения беременных с гестационным сахарным диабетом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность исследования

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из наиболее распространенных заболеваний во время беременности. Многочисленные исследования показали, что ГСД увеличивает риски акушерских и перинатальных осложнений, включая гипертензивные нарушения и преэклампсию, преждевременные роды, многоводие, макросомию плода, родовой травматизм и неонатальную гипогликемию. Беременные с ГСД и их потомство имеют более высокую вероятность развития метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета 2 типа в дальнейшей жизни.

Значимой проблемой современного акушерства является отсутствие единых критериев понятия «гипергликемия во время беременности». Имеются рекомендации профильных организаций и национальных ассоциаций акушеров-гинекологов и эндокринологов в отношении подходов к выявлению ГСД, которые, зачастую, противоречат друг другу. Помимо чётких критериев гипергликемии, дискуссионным вопросом остаётся оптимальный срок диагностики диабета беременных. Большинство ассоциаций рекомендуют проводить диагностику ГСД путем определения глюкозы венозной плазмы натощак в первом триместре и проведения перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) в 24 – 28 недель гестации. Однако, данная стратегия в большей степени релевантна для женщин из групп низкого риска по реализации гипергликемии во время беременности. Напротив, у женщин из групп высокого риска, данный подход

в отношении диагностики ГСД может оказаться запоздалым. В связи с этим, своевременная диагностика диабета беременных у данных пациенток должна проводиться до 24 недель, что позволит закономерно снизить у них долю акушерских и перинатальных осложнений.

Помимо поиска оптимальных сроков и критериев диагностики ГСД, актуальным представляется изучение новых классов биомаркеров, позволяющих повысить своевременность, чувствительность и специфичность прогнозирования гипергликемий во время беременности. Обнадеживающим является метод изучения малых некодирующих РНК и микровезикул в различных средах, который позволяет персонафицировано предсказывать риск реализации различных патологических состояний, к которым в полной мере можно отнести и ГСД.

Таким образом, вышеизложенное отражает актуальность, клиническую и практическую значимость диссертационной работы Абрамовой Марии Евгеньевны, которая посвящена акушерскому менеджменту пациенток с гестационным сахарным диабетом и соответствует современным научным трендам.

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

Исследование проведено на достаточно высоком уровне с использованием передовых методик и современной статистической обработки данных. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации опираются на репрезентативность выборки и продуманный дизайн исследования. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Абрамовой М.Е., не вызывает сомнений и обусловлена:

- *во-первых*, продуманным методологическим подходом к дизайну исследования, включившим пациенток с учётом результатов ПГТТ в 11-14 и 24-28 недель беременности. В первую группу вошли

беременные с ранним выявлением ГСД (n=58). Вторую группу составили пациентки с поздним ГСД (n=27). Третью группу составили беременные с нормогликемией (n=90). Для достижения задач исследования I и II группы были разделены на подгруппы в зависимости от метода коррекции гипергликемий (диета, инсулинотерапия);

- *во-вторых*, корректными критериями отбора и достаточным количеством объектов, включенных в исследование – 175 пациенток;
- *в-третьих*, выбранные диссертантом клинические и лабораторные методы исследования современные, стандартизованы, выполнены в специализированных и лицензированных медицинских организациях; алгоритмы обследования и лечения соответствуют федеральным клиническим рекомендациям акушеров-гинекологов, что позволяет реализовать поставленные автором задачи исследования на высоком методическом и лечебно-диагностическом уровне;
- *в-четвертых*, автором использованы адекватные характеру распределения изучаемых признаков современные методы статистического анализа.

Таким образом, объем выборки, качество проведенных исследований, применение современных лабораторных, инструментальных и статистических методов анализа данных достаточны для получения объективных и достоверных результатов. Исходя из этого, положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и достоверными. Выводы работы логично вытекают из приведенных в диссертации результатов и согласуются с целью и задачами исследования.

Научная новизна

Полученные автором разработки отличаются научной новизной. Диссертантом проведен подробный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у беременных в зависимости от срока выявления

(ранний, поздний) ГСД и метода его коррекции (диета, инсулинотерапия). Выявлены наиболее значимые факторы риска развития раннего гестационного сахарного диабета. Также было показано, что ГСД, диагностированный в ранние сроки, связан с более высокой материнской и перинатальной заболеваемостью.

В работе диссертантом установлено, что значения уровней гликемии у беременных при проведении ПГТТ в ранние сроки (11-14 недель) были в высокой степени сопоставимы и незначительно отличались от значений уровня гликемии при ПГТТ, проводимом в стандартные сроки (24-28 недель) гестации.

Впервые выявлена панель из комбинации микроРНК, которая предоставляет возможность предикции развития гестационного сахарного диабета в ранние сроки беременности. Показано, что концентрация внеклеточных везикул, полученных в первом триместре, была значительно выше у пациенток, у которых развивался гестационный сахарный диабет в более поздние сроки беременности, по сравнению с беременными с нормогликемией. Таким образом определен новый ранний биомаркер для прогнозирования гестационного сахарного диабета.

Практическая значимость

Проведенное диссертационное исследование представляет важную практическую ценность. Разработан подход комплексной оценки клинико-анамнестических факторов риска для ранней диагностики гестационного сахарного диабета.

Несомненной практической ценностью обладает использование предложенных биомаркеров в первом триместре беременности, что позволит диагностировать ГСД уже с ранних сроков, унифицировать тактику ведения пациенток, а также аргументировать выбор терапии.

Немаловажной, в практическом аспекте, является стратегия динамического ультразвукового мониторинга роста плода по

перцентильным таблицам для оптимизации выбора терапии у пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована, содержит 34 таблицы и 17 рисунков. Библиографический указатель включает 258 литературных источников, из них 20 источников отечественных авторов и 238 иностранных авторов.

Введение отражает актуальность выбранной темы и сохраняющихся открытых вопросов, которые обуславливают необходимость ее исследования. Цель и задачи, изложенные в данном разделе, задают направление всей работы. Согласно классическому изложению, автор лаконично описал научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее яркие результаты, полученные в ходе исследования.

Обзор литературы достаточно объемный, содержит сведения по всем аспектам изучаемой проблемы, чрезвычайно интересен по содержанию и полезен в информационном плане, написан академическим стилем и доступным языком. Детально анализируя современное состояние вопроса в свете поставленной цели и задач исследования, автор создал убедительную предпосылку для собственного исследования, которую лаконично обосновал в конце данной главы.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит описание дизайна исследования, детальную характеристику применяемых методов исследования, критерии включения/невключения пациенток. Избранный автором дизайн позволяет полностью реализовать задачи и достичь

поставленной цели. Используемые диссертантом методы исследования многочисленны, стандартизованы, современны и адекватны поставленным цели и задачам. Для обработки результатов исследования автором применены разнообразные методы статистического анализа. Использование для статистической обработки данных современных сертифицированных прикладных программ позволяет считать полученные выводы исследования достоверными и обоснованными.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований. Представлены общая клинико-anamnestическая характеристика женщин, детальный анализ течения беременности и родов с учетом сроков диагностики гестационного сахарного диабета, а также, в зависимости от применяемой терапии, широкий спектр показателей состояния детей в раннем неонатальном периоде; освещены новые молекулярные агенты, их вклад как предикторов развития гестационного сахарного диабета. Результаты изложены подробно, наглядно проиллюстрированы, статистическая обработка проведена в полном объеме в соответствии с современными требованиями.

В главе 4 «Обсуждение полученных результатов» диссертант обобщил фактические данные, полученные по каждому из направлений проведенного исследования, проанализировал их с позиций современных научных представлений.

Во всех фрагментах работы проведен полноценный анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Выводы выполненного исследования являются достоверными и обоснованными. Материалы исследования апробированы на ведущих отечественных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 5 статей, в том числе 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Диссертационная работа Абрамовой М.Е. представляет собой законченное научное исследование. Принципиальных замечаний по работе нет.

В плане научной дискуссии, позвольте задать Вам ряд вопросов:

1. Считаете ли Вы целесообразным и какова клиническая необходимость повторного проведения ПГТТ в 24–28 недель у пациенток на диетотерапии с уже установленным ГСД в первом триместре беременности?
2. Чем Вы можете объяснить высокую частоту внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных от матерей с ГСД?
3. Почему, несмотря на раннее выявление и терапию ГСД с 11–14 недель, акушерские и перинатальные исходы в данной когорте пациентов хуже?

Заключение

Диссертационная работа Абрамовой Марии Евгеньевны на тему «Оптимизация тактики ведения беременных с гестационным сахарным диабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – прогнозирование и ранняя диагностика гестационного сахарного диабета с целью оптимизации тактики ведения беременных на основании клинико-лабораторных и молекулярных методов исследования, а также улучшения у них акушерских и перинатальных исходов, что имеет важное значение для акушерства и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 26.09.2022 N 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Абрамова Мария Евгеньевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

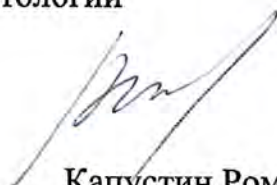
Официальный оппонент

Заведующий отделом акушерства и перинатологии

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

Доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Капустин Роман Викторович

Подпись руки доктора медицинских наук Капустина Р.В. удостоверяю

Учёный секретарь

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

Кандидат медицинских наук



Пачулия Ольга Владимировна

21 апреля 2023 г.

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

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

Тел. +7 (812) 328-98-33; e-mail: iagmail@ott.ru