

ОТЗЫВ

официального оппонента **Григорян Ольги Рафаэлевны** 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 темы. Ежегодно количество беременных с сахарным диабетом (СД) экспоненциально увеличивается, поэтому актуальность прогнозирования главного перинатального осложнения – диабетической фетопатии (ДФ) не вызывает сомнений.

Ультразвуковая диагностика (УЗИ) является золотым стандартом антенатальной диагностики ДФ, но существует много противоречий в отношении диагностической точности как отдельных УЗ-признаков ДФ, так и их сочетания. Большое внимание уделяется также исследованиям как факторов риска ДФ, так и лабораторных показателей беременных с СД, но несмотря на это, надежное прогнозирование ДФ все еще затруднено, исследования по поиску новых и эффективных пренатальных параметров и их сочетаний продолжаются. Актуальным является вопрос поиска ранних предикторов ДФ.

Макросомия – одно из основных проявлений ДФ. Именно с макросомией и отсутствием унифицированных методов её прогнозирования связаны сложности определения предполагаемой массы плода (ПМП) у беременных с СД. Предложено большое количество формул, направленных на усовершенствование определения ПМП и прогнозирования макросомии, но ни одна из них не является достаточно точной, и проблема продолжает оставаться нерешенной и актуальной.

Макросомия плода ставит перед акушер-гинекологами главный вопрос: как и когда родоразрешать, учитывая измененное функциональное состояние плода и степень его функциональной зрелости? Так, пролонгирование беременности может привести к риску антенатальной гибели плода в результате нарастания плацентарной недостаточности. А преждевременное родоразрешение – к рождению функционально незрелого плода, что ведет к повышенному риску респираторного дистресс-синдрома и других связанных осложнений. Таким образом, антенатальная диагностика и прогнозирование ДФ помогает корректировать ведение беременности у женщин с СД и выбрать оптимальную тактику родоразрешения (сроки и методы).

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

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

Программа исследования включала 2 этапа: *1-й этап* – когортное проспективное исследование, в результате которого изучались: клинико-anamnestические сведения, особенности темпов роста плодов от матерей с СД, антенатальное исследование тимуса и других внутренних органов и экстраэмбриональных структур, выявление ранних предикторов ДФ и макросомии.

На *2-м этапе* было выполнено аналитическое обсервационное исследование «случай – контроль».

Достоверность полученных результатов исследования основана на репрезентативном объеме исследуемой выборки: 287 беременных, на первом этапе исследования были разделены на 2 группы: 162 беременных с СД и 125 соматически здоровых женщин. На втором этапе проведен сравнительный анализ данных, собранных на первом этапе исследования в группе случай-

контроль у 53 детей с верифицированным постнатальным диагнозом ДФ и у 53 новорожденных без ДФ. Достаточный объем выборки пациенток первого и второго этапа исследования был проверен с помощью формул расчета объема выборочных совокупностей (репрезентативность полученных сведений на уровне не менее 95%, мощность исследования повышенной точности – 90%).

В ходе двунаправленного обсервационного исследования проанализированы клинико-anamнестические, лабораторные и ультразвуковые данные, на основании которых разработаны модели прогнозирования ДФ и макросомии. Автор корректно использует современные методы статистического анализа и научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендации.

Научная обоснованность определяется логической структурой диссертационного исследования. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена адекватным дизайном и методами исследования, а также их объемом, что обеспечило получение статистически значимых результатов.

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 мировым представлениям, является актуальной для клинической практики. Достоверность полученных результатов, отраженных в диссертационной работе Логиновой Е.В., не вызывает сомнений.

Теоретическая и практическая значимость. Расширены современные представления о патогенезе ДФ и макросомии у беременных с СД. Подтверждены имеющиеся сведения о влиянии ИМТ до беременности и его динамического гестационного прироста на показатели массы плода и новорожденного при СД у матери. Научно обоснована взаимосвязь нарушений компенсации СД у матери и гипоплазии тимуса плода. Дополнены имеющиеся

сведения об особенностях течения раннего неонатального периода у детей от матерей с СД.

Доказана эффективность комплексной оценки клинико-анамнестических факторов риска и данных ультразвукового исследования в ранней диагностике и прогнозировании ДФ и макросомии.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения беременных с СД с использованием методики расчета значения ТТИ при УЗИ, а также разработанных математических моделей прогноза риска формирования ДФ и макросомии с расчетом на предложенном онлайн-калькуляторе (<http://medical.dzrise.ru>). Точность предложенного способа прогнозирования риска ДФ составляет до 90,6%, макросомии – до 82,4% ($p < 0,001$). Модель прогноза риска диабетической фетопатии может применяться уже с 19-й недели беременности.

Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки.

Материалы диссертационного исследования Логиновой Екатерины Владимировны 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. Разработана новая научная идея, существенно обогащающая современные представления о ранних, прогностически значимых, патогенетически обоснованных критериях оценки состояния плода у беременных с СД. Получены приоритетные данные о роли

хронической гипергликемии как основной причины формирования ДФ и макросомии у женщин изучаемой когорты.

Выявлены ранние ультразвуковые маркеры ДФ и макросомии, изучена их диагностическая значимость и доказана возможность их использования на практике.

Впервые исследована и определена частота встречаемости гипоплазии тимуса у плодов от матерей с СД при УЗИ. Найдено пороговое значение тимоторакального индекса для повышения точности ранней антенатальной диагностики и прогнозирования ДФ. Доказана взаимосвязь сниженного тимоторакального индекса плода и повышенных значений глюкозы крови у беременных с СД.

Выполнена оценка клинических и лабораторных факторов риска ДФ и макросомии в зависимости от постнатальной верификации ДФ – получены сведения о частоте и роли этих факторов с указанием диагностической значимости. Доказана прямая взаимосвязь прегестационного ИМТ матери и его динамического гестационного прироста с массой крупного плода и новорожденного.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики. Расширены современные представления о факторах риска диабетической фетопатии и макросомии у женщин изучаемой когорты, выполнена оценка значимых сонографических и лабораторных критериев, отражающих формирующиеся изменения плода у беременных с СД. Дополнены сведения о структуре неонатальных осложнений у детей с ДФ.

Применительно к проблематике темы диссертации разработан новый оригинальный метод, позволяющий на основании комплексной оценки анамнестических, лабораторных и ультразвуковых критериев рассчитать персонафицированный риск прогнозирования ДФ и макросомии у беременных с СД.

Оценка содержания диссертации. Диссертация представлена на 143 страницах компьютерного 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 сокращений, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 46 таблицами. Список литературы включает 134 источников (29 отечественных и 105 — иностранных авторов). Работа написана грамотным языком, имеет четкую структуру и логичное изложение. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК и РУДН.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, кратко представлены методология и методы исследования, отражены положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личный вклад автора.

Глава 1. Обзор литературы состоит из 5 подглав, представленных на 26 страницах, где подробно отражен анализ мировой литературы, посвященный современным представлениям 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, роли пренатального изучения тимуса как маркера ранней диагностики и прогнозирования ДФ. Исходя из представленного обзора литературы видно, что автор умеет анализировать материал и в полном объеме владеет изучаемой научной проблемой.

Глава 2. Материалы и методы исследования представлены на 12 страницах. Глава состоит из 3 подглав. Подробно описаны дизайн, программа, материалы исследования, клиничко-anamнестические, лабораторные, ультразвуковые, аналитические методы исследования. Главу завершает подробное освещение статических методов обработки результатов.

Глава 3. Клиническая характеристика обследованных беременных. Отражена на 11 страницах. Подробно представлены Достоверные отличия

беременных с СД от соматически здоровых женщин. Глава завершается анализом исходов родов между сравниваемыми группами.

Глава 4. Результаты пренатальной диагностики. Состоит из 2 подглав, представленных на 11 страницах. Подробно изложены особенности роста плода при сахарном диабете у матери во втором и третьем триместре беременности, ранние ультразвуковые предикторы макросомии и диабетической фетопатии. Представлен сравнительный анализ размеров тимуса плода (тимо-торакального индекса) у беременных с СД и соматически здоровых беременных, а также показатели тимо-торакального индекса плода при разных типах сахарного диабета у матери.

Глава 5. Диагностика и прогнозирование диабетической фетопатии и макросомии. Подробно анализированы факторы риска и УЗИ признаки ДФ. Впервые исследованы показатели ТТИ в зависимости от наличия/отсутствия ДФ, для определения диагностической значимости УЗ-маркеров ДФ, применены методы анализа ROC-кривых, анализы корреляционных связей. На основании полученных данных разработаны математические модели прогнозирования ДФ и макросомии. Главу завершает подробный анализ особенностей раннего неонатального периода у детей с верифицированной ДФ и без нее.

Глава 6. Посвящена обсуждению полученных результатов. Представлена на 20 страницах. Дан подробный анализ полученных автором результатов, проведено сопоставление собственных данных с информацией в современной международной литературе. Глава изложена в контраверсионном стиле с корректными ссылками на литературные источники. Проведенный автором анализ позволяет в полной мере оценить адекватность решения поставленных в данном исследовании задач и свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, основываются на результатах исследования и логично связаны с целью и задачами. Представлены дальнейшие перспективы разработки темы.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает ее положения и полученные результаты. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки). Принципиальных замечаний по работе нет, научная и практическая важность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

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). Выводы, практические рекомендации и научные положения диссертации сформулированы автором лично.

Изложены современные представления о патогенезе и предикторах риска формирования ДФ и макросомии у беременных с СД. Дополнены имеющиеся сведения об особенностях течения раннего неонатального периода у детей от матерей с СД. Изложены положения об эффективности комплексной оценки клинико-anamnestических факторов риска и данных ультразвуковой диагностики в раннем прогнозировании ДФ и макросомии. Научно обоснована причинно-следственная связь хронической гипергликемии как основной причины неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с СД.

Практическая значимость состоит в рационализации ранней пренатальной диагностики – внедрения метода оценки ТТИ в протокол УЗИ у беременных с СД. Выявлены резервы повышения эффективности пренатальной диагностики у пациенток изучаемой когорты. На основании

комплексной оценки анамнестических, лабораторных и ультразвуковых критериев разработаны новые персонифицированные математические модели прогнозирования ДФ и макросомии.

Практическому здравоохранению на этапах амбулаторного и стационарного ведения беременных с СД предложена модификация рутинных методов диагностики ДФ и макросомии – расчет индивидуального риска формирования ДФ и макросомии по разработанным моделям. Для применения в клинической практике для упрощения расчетов по разработанным формулам и быстроты интерпретации данных создан сайт (<http://medical.dzrise.ru>).

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 Scopus.

Заключение

Диссертационная работа Логиновой Екатерины Владимировны на тему «Прогнозирование и ранняя антенатальная диагностика диабетической фетопатии и макросомии у беременных с сахарным диабетом» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии – улучшение перинатальных исходов у беременных с сахарным диабетом с помощью усовершенствования прогнозирования и ранней антенатальной диагностики ДФ и макросомии. 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
главный научный сотрудник ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор



Григорян
Ольга Рафаэлевна

« 5 » октября 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Григорян Ольги Рафаэлевны удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого совета ФГБУ НМИЦ
эндокринологии Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
главный научный сотрудник



Дзеранова
Лариса Константиновна

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
117292, Москва, Дмитрия Ульянова, дом 11. Тел. +7(495)124-43-00;
e-mail: zakupky@endocrincentr.ru.