

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»  
(ГБУЗ МО МОНИАГ)  
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22 А  
тел.: (495) 624-50-12

## УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке  
Государственного бюджетного  
учреждения здравоохранения Московской  
области «Московский областной научно-  
исследовательский институт акушерства и  
гинекологии», доктор медицинских наук,  
профессор РАН



Зароченцева Н.В.

« 3 » 05.04 2022

## ОТЗЫВ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» о научно-практической значимости диссертации 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 выполненной диссертации.**

Сахарный диабет (СД) во время беременности связан с увеличением осложнений для матери и плода, а также с неблагоприятными отдаленными последствиями для новорожденного. Распространённость СД среди беременных экспоненциально увеличивается с каждым годом, что обуславливает высокую актуальность данной темы. Несмотря на совершенствование методов диагностики и контроля гликемии у беременных с СД, осложнения беременности все еще очень распространены, и встречаются с частотой до 80% у женщин, страдающих всеми типами СД.

Несмотря на то, что отдельным аспектам профилактики и прогнозирования неблагоприятных осложнений при беременности, отягощенной СД, посвящено много исследований, до настоящего времени ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании пока не установлен оптимальный уровень глюкозы в плазме, предупреждающий о повышении риска эмбриофетопатии. Большое внимание уделяется исследованиям как факторов риска, так и лабораторных, и ультразвуковых предикторов этого осложнения. Но несмотря на это, надежное прогнозирование диабетической фетопатии (ДФ) у беременных с СД все еще затруднено, научный поиск предикторов в этой сфере продолжается, ввиду отсутствия унифицированных и точных специфических маркеров ДФ и/или их комбинации.

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.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.**

В результате проведенного исследования расширены представления о патогенетически обоснованных критериях динамической оценки состояния плода у беременных с СД.

Выявлены и описаны ранние ультразвуковые маркеры ДФ и макросомии, подтверждена их прогностическая ценность, доказана возможность использования на практике.

Впервые определена частота сонографически определяемой гипоплазии тимуса плода у беременных с СД. Установлено пороговое значение тимоторакального индекса, позволяющее повысить точность ранней антенатальной диагностики и прогнозирования ДФ. Установлена причинно-следственная связь хронической гипергликемии и гипоплазии тимуса плода.

Определены анамнестические, лабораторные и ультразвуковые предикторы риска ДФ и макросомии в зависимости от постнатальной верификации ДФ. Разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать риск формирования диабетической фетопатии с точностью до 90,6%, макросомии – до 82,4%. Для применения в клинической практике и быстроты расчёта персонифицированного риска ДФ и макросомии по разработанным моделям создан онлайн-калькулятор (<http://medical.dzrise.ru>).

#### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.**

Достоверность полученных результатов исследования основана на репрезентативном объеме исследуемой выборки: 287 беременных, из которых 162 были с СД и 125 – контрольная группа соматически здоровых беременных.

На 1-ом этапе проспективного исследования изучались факторы риска ДФ и макросомии, особенности темпов роста плодов от матерей с СД, проводилось антенатальное исследование тимуса и других внутренних органов и экстраэмбриональных структур, выявление ранних предикторов ДФ и макросомии. 1-й этап исследования был завершён сравнением исходов родов (особенности родоразрешения, осложнения, сведения о новорожденных) между основной и контрольной группами.

На 2-м этапе исследования для поиска причинно-следственных связей между воздействием (факторами риска) и исходом (ДФ), связей между выявленными пренатальными маркерами ДФ и постнатальной верификацией фетопатии, оценки методов прогнозирования ДФ было выполнено исследование «случай – контроль», собранные на 1-м этапе данные исследования были проанализированы у 106 матерей с СД и их новорожденных (53 новорожденных с верифицированной ДФ, 53 – без ДФ).

Определение объема выборочных совокупностей (сравниваемых групп) проводилось по соответствующим формулам, обеспечивающим репрезентативность полученных сведений на уровне не менее 95%, с уровнем требуемой мощности исследования повышенной точности – 90%.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics, version 26,0 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA), Jamovi, version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715).

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Различия в основной и контрольной группах оценивались с помощью непараметрических методов анализа для независимых групп – критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности при значениях ожидаемого явления менее 10 – выполнялось с помощью точного критерия Фишера, при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнения между несколькими группами проводились с использованием критерия Краскела-Уоллиса для независимых выборок и попарного post-hoc анализа. Значимым считалось значение  $p < 0,5$ . Для исключения смешивающего влияния переменных друг на друга был использован регрессионный многофакторный анализ.

Сравнение группы «случай – контроль» проводилось методом matched case-control study или псевдодорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности).

Для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался параметр отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом и указанием силы связи – V-Крамера.

Корреляция между переменными была проверена с помощью корреляционного анализа по методу  $\rho$  Спирмена. Оценка диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании бинарного исхода, определялась методом анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Прогностическая модель вероятности формирования ДФ была выполнена методом бинарной логистической регрессии с определением порогового значения логистической функции P с помощью ROC-анализа.

Перевод в упрощенную модель был выполнен с помощью метода множественной линейной регрессии. При прогнозировании макросомии у беременных с СД был применен метод дискриминантного анализа. Оценка прогностической значимости моделей основывалась на определении чувствительности, специфичности и диагностической эффективности.

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, научно обоснованы, аргументированы, статистически значимы. Определенные автором задачи сформулированы корректно, направлены на последовательное и логичное достижение поставленной цели.

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

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.**

Материалы диссертационного исследования Логиновой Екатерины Владимировны, выполненные на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 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).

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Считаем целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Логиновой Екатерины Владимировны в практическую деятельность. Эффективность предложенных методов прогнозирования ДФ и макросомии составляют 90,6% и 82,4%.

Прогнозирование ДФ может выполняться с 19-й недели беременности, что способствует оптимизации тактики ведения беременных с СД, помогает выработке адекватной акушерской тактики и снижает риск развития неблагоприятных перинатальных исходов.

Теоретические положения, представленные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в процессе педагогической деятельности со студентами медицинских ВУЗов, клиническими ординаторами и на факультетах дополнительного профессионального образования.

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>).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу специализированного по диабету Перинатального центра 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, а также могут быть использованы в любом родовспомогательном учреждении.

#### **Оценка содержания диссертации.**

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 источников (29 отечественных и 105 — иностранных авторов).

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы. На основании четко сформулированной актуальности, новизны и практической значимости, в этом разделе четко обоснованы цель и задачи работы. Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны четко 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 цель и задачи исследования.

Во второй главе подробно описаны программа, дизайн, контингент, материалы и методы проведенного 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 и макросомии и особенности раннего неонатального периода новорожденных.

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).

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.

Диссертационная работа в полной мере отражает личный вклад автора, завершается выводами, практическими рекомендациями, которые соответствуют цели и задачам исследования, и содержанию работы в целом.

Автореферат соответствует тексту диссертации и содержит в себе основные моменты диссертационной работы.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки). Общая оценка работы положительная, существенных замечаний по содержанию и оформлению выполненной диссертационной работы нет.

#### **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, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – улучшение перинатальных исходов у женщин 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 её автор, Логинова Екатерина Владимировна заслуживает присуждения



ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв заслушан и обсужден на заседании научных сотрудников ГБУЗ МО МОНИИАГ. Протокол № 25 от 27.09.2022 г.

Директор ГБУЗ МО МОНИИАГ  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.4. Акушерство и гинекология),  
Заслуженный врач Российской Федерации

Петрухин  
Василий Алексеевич

Подпись д.м.н., профессора Петрухина В.А. удостоверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ  
доктор медицинских наук  
(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Никольская  
Ирина Георгиевна

« 3 » сентября 2022 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»  
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»  
101000, город Москва, улица Покровка 22А. Тел. 8495-623-10-54; e-mail:  
guzmoniiag@gmail.com