

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Андреевой Елены Николаевны на диссертацию Панова Антона Евгеньевича на тему «Оптимизация пренатальной диагностики диабетической фетопатии на фоне гипергликемии, впервые выявленной во время беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Актуальность темы исследования**

Гипергликемия – одно из наиболее часто встречающихся патологических состояний во время беременности. По данным Международной Федерации по диабету в 2019 году 21,3 млн детей подверглись внутриутробному воздействию гипергликемии. Данная патология осложняет течение беременности и оказывает долгосрочное негативное воздействие на здоровье матери и ребенка. Повышение уровня глюкозы в крови беременной женщины приводит к комплексу изменений в организме плода, называемых диабетической фетопатией (ДФ). К основным проявлениям ДФ относится макросомия – увеличение размеров плода выше 90 перцентиля (П) по нормативным таблицам.

Ультразвуковое исследование (УЗ) играет ключевую роль в диагностике макросомии и ДФ. Согласно Российскому Национальному консенсусу 2012 года увеличение живота плода при УЗ-исследовании более 75П по нормативным таблицам, при установленном диагнозе СД во время беременности, свидетельствует о начальных признаках ДФ и требует назначения инсулинотерапии. В настоящее время в Российской Федерации используются более 10 нормативных фетометрических таблиц, которые существенно отличаются друг от друга. Консенсус не конкретизирует, по каким именно номограммам следует оценивать плод. Данная проблема может приводить к поздней диагностике макросомии и ухудшать процесс междисциплинарного взаимодействия.

В последние годы произошли изменения в классификации впервые выявленной гипергликемии во время беременности: разделены понятия манифестного и гестационного сахарного диабета (ГСД); произошло разделение ГСД на ранний и поздний. Всё большее значение придается генетически детерминированным типам сахарного диабета (MODY). Выделяют 14 подтипов (MODY1 – MODY14). В зависимости от генетического подтипа могут быть использованы разные тактики ведения беременных. Так, при гипергликемии типа MODY2 генетический дефект наследуемый плодом, играет решающую роль в формировании его размеров и требует персонализированного подхода при назначении инсу-

линотерапии. В настоящее время нет возможности рутинно определять генотип плода неинвазивным методом во время беременности. Учитывая данные современных научных исследований о различной динамике внутриутробного роста плода, в зависимости от наличия или отсутствия GSK мутации, УЗИ может служить «суррогатным» предиктором и оказывать влияние на выбор тактики ведения.

При ведении беременных с гипергликемией, должны учитываться форма нарушений углеводного обмена у матери и генотипа плода.

Кроме того, необходима стандартизация фетометрических нормативов при УЗИ-исследовании и корректировка его объемов и сроков для более раннего выявления ДФ.

Таким образом, диссертационная работа Панова Антона Евгеньевича, направленная на совершенствование ранней диагностики ДФ у пациенток с гипергликемией впервые выявленной во время беременности, путем внедрения новых диагностических алгоритмов, является актуальной и значимой для системы здравоохранения.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Панова Антона Евгеньевича, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, а также объемом материала, обеспечивающим статистически достоверные результаты.

Автором подробно изучены данные соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, особенности диагностики и лечения, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации и отражают логику достижения цели диссертационной работы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной среды Windows, пакета программ Microsoft Word и Excel, методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента. Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Впервые в отечественной практике проведена сравнительная оценка акушерских осложнений и перинатальных исходов у беременных с различными типами гипергликемии впервые выявленной во время беременности, в том числе MODY2. Определены осо-

беспости формирования диабетической фетопатии в зависимости от типа гипергликемии впервые выявленной во время беременности и сроков выявления гестационного сахарного диабета. Проведена оценка эффективности различных перцентильных шкал, и фетометрических параметров для ранней диагностики макросомии плода, как предиктора диабетической фетопатии. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

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

Результаты диссертационной работы Панова Антона Евгеньевича имеют значение для решения актуальной задачи в акушерстве – совершенствование ранней диагностики диабетической фетопатии у пациенток с гипергликемией впервые выявленной во время беременности, путем внедрения новых диагностических алгоритмов.

Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику. Сформулированные рекомендации изложены четко.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа имеет традиционное построение, включающее введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническую характеристику обследованных больных, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Текст работы занимает 132 машинописные страницы, содержит 38 таблиц и 16 рисунков.

В разделе «Введение», изложенном на 10 страницах, диссертант обосновывает актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы, четко формулирует цель и задачи работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава I (литературный обзор) представляет собой анализ 129 источников литературы (из них отечественных – 53, зарубежных – 76). Обзор литературы соответствует теме диссертации и основан на подробном анализе результатов последних публикаций. В настоящем обзоре проанализирована литературная база данных, включающая систематические обзоры, рандомизированные клинические исследования и статьи посвященные вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза и методов диагностики различных типов гипергликемии с акцентом на моногенные формы СД типа MODY2, а также контрверсионные вопросы УЗ-оценки фетометрических параметров плода по различным номограммам. Кроме того произведен анализ литературы описывающей прогностические модели развития плода при наследовании GCK мутации при гипергликемии типа MODY2.

Глава 2 представляет материалы и методы исследования. В ходе выполнения диссертационной работы проводилось ретро- и проспективное исследование 240 историй болезни (не соответствующей критериям манифестного СД). Во втором этапе участвовало 140 пациенток с впервые выявленной гипергликемией во время беременности и их 140 детей. В зависимости от срока беременности на момент выявления ГСД и наличия или отсутствия гипергликемии типа MODY2 женщины были разделены на 2 основных и 1 контрольную группу. Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) было проведено только в группе I и II. В группу I включены 24 беременных с гипергликемией типа MODY2. По результатам МГИ пациентки в группе I были разделены на 2 подгруппы: GSK++(n-14) и GSK+/(n-10), в зависимости от наличия или отсутствия GSK мутации у ребенка. Во II группу вошли 46 беременных с ГСД и исключенной GSK мутацией. В зависимости от сроков диагностики ГСД данная группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппа раннего ГСД до 24 недель гестации (n-26) и подгруппа позднего ГСД после 24 недель гестации (n-20). В III (контрольную) группу вошли 70 беременных с исключенной гипергликемией (без проведения МГИ) и конституциональной макросомией плода.

Грамотно определены критерии включения и исключения для групп пациенток. Анализировались данные о возрасте, антропометрические характеристики, индекс массы тела, факторах риска, проводимой терапии (диета или инсулинотерапия), прибавки массы тела, УЗИ исследования, с доплерометрией, оценкой маркеров диабетической фетопатии и коэффициентов пропорциональности плода и оценка акушерских осложнений в зависимости от срока диагностики гипергликемии и результатов МГИ. Методы обследования современны и значимы.

Статистический анализ включал в себя комплекс методик математической статистики. Использовались методы описательной статистики. Статистическая обработка материала выполнена на персональном компьютере с использованием программ STATISTICA 13, SPSS 23.0.0 (IBM, USA) и Microsoft Office, Excel 2016 (Microsoft, USA) с применением методов непараметрической статистики.

Глава 3 – «Клинические и акушерские особенности пациенток с гестационным сахарным диабетом». В данной главе проводилась оценка особенностей анамнеза и течения беременности у пациенток исследуемых групп. Достоверно чаще пациентки с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GSK(I группа), отмечали отягощенную наследственность по нарушению углеводного обмена. При оценке частоты акушерских и перинатальных исходов у беременных в исследуемых группах выявлены статистически значимые отличия по структуре осложнений настоящей беременности. Хроническая плацентарная недостаточность с исходом в задержку роста плода (ЗРП) и преэклампсия досто-

верно чаще встречалась в I и II группах. При анализе родоразрешения было выявлено, что более половины пациенток основных групп были родоразрешены путем операции кесарева сечения (КС). При оценке перинатальных исходов отмечается, что большинство родов в исследуемых группах произошли на доношенном сроке, что свидетельствует о компенсированном состоянии по углеводному обмену, удовлетворительному состоянию женщин и внутриутробному состоянию плодов, что дало возможность пролонгировать беременность до максимально возможного срока. Сверхранних и преждевременных родов до 28 недель не отмечалось во всех исследуемых группах. Поздние преждевременные роды (34-36 недель) в основных группах происходили достоверно чаще, в сравнении с контрольной группой.

Учитывая, что одной из задач является оценка акушерских и перинатальных исходов у беременных с различными типами гипергликемии, то надо отметить, что перинатальной смертности в этих группах не было. Большинство детей родилось в удовлетворительном состоянии с оценкой 7/8 баллов по шкале Апгар. Автор отмечает, что показатели веса детей, рожденных матерями с мутацией в гене GSK, статистически не отличались от детей, рожденных от матерей с ранним и поздним ГСД. При этом имеются статистические отличия веса поворожденных, унаследовавших мутацию матери, что крайне важно в прогнозировании генотипа плода и оптимизации тактики ведения.

В 4 главе диссертации «Особенности пренатальной диагностики формирования макросомии плода в исследуемых группах» проведено исследование частоты макросомии и ДФ. По результатам исследования наиболее частое рождение детей с макросомией было отмечено в подгруппе с поздним ГСД по сравнению с подгруппой раннего ГСД и группой MODY2. Получена отрицательная корреляция между назначением инсулинотерапии и формированием макросомии у детей в подгруппе позднего ГСД и группе MODY2, автор связывает данный феномен с поздней диагностикой гипергликемии в данных группах и поздним началом инсулинотерапии.

Детально проанализированы и определены УЗ-предикторы макросомии плода при различных типах гипергликемии. При первичном сравнительном анализе динамических фетометрических параметров окружности живота (ОЖ) и коэффициентов пропорциональности в основных группах значимых статистических отличий получено не было. При более детальном математическом расчете с использованием линейного дискриминантного анализа были сформированы модели прогноза развития макросомии с применением отдельных параметров и дискриминантных функций. Данные модели не отличались в основной и контрольной группах.

В ходе построения прогностических правил на всей выборке наличие или отсутствие мутации GSK не явилось статистически значимым параметром. Таким образом, не удалось сформировать прогностической модели способной выявить отличие параметров роста плодов у данной группы пациенток и предсказать наличие или отсутствие мутации у плода внутриутробно.

Так же были определены наиболее значимые сроки формирования макросомии плода и риски ДФ.

Проведено сравнение эффективности различных перцентильных таблиц для ранней диагностики макросомии плода, как предиктора ДФ у матерей с гипергликемией. Сравнивались основные фетометрические номограммы используемые в РФ и за рубежом. В результате многофакторного анализа установлено, что шкала ВОЗ проекта Intergrowth-21<sup>st</sup> обладает самой высокой чувствительностью (91%) в предсказании возможного формирования макросомии плода.

В главе 5 приведено детальное обсуждение полученных результатов и их сопоставление с публикациями российских и зарубежных специалистов, проводивших похожие исследования. Представленный материал обобщает и связывает воедино полученные результаты, что позволяет воспринимать работу как обособленное и завершённое исследование.

Диссертация содержит 5 выводов, которые логично заканчивают анализ клинического исследования и соответствуют поставленным в работе задачам. Работа заканчивается практическими рекомендациями, которые логически вытекают из проведенного исследования и хорошо обоснованы. Практические рекомендации сформулированы вполне конкретно и, безусловно, будут полезны для применения в клинической практике акушер-гинекологов, врачей ультразвуковой диагностики и эндокринологов. Предложен алгоритм рашей диагностики макросомии как предиктора ДФ.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и содержит основные положения и выводы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Материал, представленный автором в автореферате и в 7 научных работах, которые входят в перечень ВАК Минобрнауки РФ, и 6 из них входят в международную реферативную базу данных и систем цитирования Web of Science и/или Scopus. И в полном объеме отражает основные научные положения диссертации.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Панова Антона Евгеньевича «Оптимизация пренатальной диагностики диабетической фетопатии на фоне гипергликемии, впервые выявленной во

время беременности» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи акушерства – совершенствование ранней диагностики диабетической фетопатии у пациенток с гипергликемией впервые выявленной во время беременности, путем внедрения новых диагностических алгоритмов.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. №751 и от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

заместитель директора центра – директор института  
репродуктивной медицины Федерального  
исследовательского биоинформационного центра