

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый проректор-проректор по  
научной работе РУДН  
доктор медицинских наук, профессор  
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет Дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на основании решения, принятого на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН.**

Диссертация Грабовского Василия Михайловича «Программированные роды при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена» выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН.

Грабовский Василий Михайлович, 1984 г.р., гражданин РФ, в 2007 году окончил Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова по специальности «Педиатрия». В этом же университете на базе кафедры акушерств и гинекологии педиатрического факультета прошел обучение в клинической ординатуре по специальности «Акушерство и гинекология».

С 2009 по 2015 работал врачом акушером гинекологом в Перинатальном Медицинском Центре группы компаний Мать и Дитя. С 2015 по 2019 год работал врачом акушером гинекологом филиала Родильный дом № 25 и врачом акушером-гинекологом гинекологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы.

2019 года по настоящее время – заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы».

С 01.06.2023 по 30.11.2023 г прикреплен для подготовки и защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук по специальности Акушерство и гинекология по Кафедре акушерство и гинекология с курсом перинатологии медицинского института РУДН.

Научный руководитель:

- заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор Радзинский Виктор Евсеевич.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета медицинского института РУДН, протокол №10 от 15.06.2023 г.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

### **1. Оценка выполненной соискателем работы**

Сегодня досконально изучены кардиометаболические риски гестационного сахарного диабета (ГСД) и приравнены к таковым при преэклампсии (ПЭ) и гипертензивных состояниях при беременности. Однако, их патогенетические детерминанты различаются и последствия неравнозначны.

К сожалению, до настоящего времени остаются до конца неизученными связи между материнскими и плодовыми риск-факторами, определяющими исход программированных родов при сочетанном с преэклампсией гестационном сахарном диабете. Данная проблема определила выбор темы и обусловила цель настоящего исследования.

Диссертационная работа Грабовского В. М. посвящена исследованию особенностей программированных родов при ГСД, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена.

Отсутствуют четкие алгоритмы для пациенток с сочетанном с преэклампсией ГСД.

В результате проведенного исследования обновлены знания по программированным родам у пациенток с двумя распространенными акушерскими осложнениями.

Выработаны алгоритмы программирования и индукции родов у пациенток с преэклампсией и гестационным сахарным диабетом у пациенток с нарушением жирового обмена так и без него.

Предложен новый подход к родоразрешению этих групп пациенток

## **2. Личное участие автора в получении научных результатов**

Автором обоснованы цель и задачи исследования. Самостоятельно изучены и проанализированы данные 204 амбулаторных и стационарных карт пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных выполнены автором самостоятельно. Все научные положения и выводы получены автором лично. Проведен статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту и сделаны выводы.

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН.

## **3. Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Настоящее открытое наблюдательное, проспективное диссертационное исследование выполнено в период 2017–2021 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, проф. В.Е. Радзинский, ректор – доктор юридических наук, профессор О.А. Ястребов) – в «Родильном доме

№25» - филиале государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач — кандидат медицинских наук Оленева М. А.).

Результаты исследования подтверждены первичной документацией в виде карт, сводных компьютерных таблиц. Акт проверки первичной документации соответствующей комиссией подтверждает соответствие данных, приведенных в диссертации и печатных работах.

Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Сравнение двух вариационных рядов количественных показателей при нормальном распределении основывали на t-критерия Стьюдента. Сравнение, при отличном от нормального распределении – критерии U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Значения  $P < 0,05$  считались достоверными. Различие частот двух исходов оценивали на основании критерия  $\chi^2$ , при количестве наблюдений  $< 10$  – критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Сопряженность исходов с изучаемым фактором воздействия оценивали на основании ОШ и его 95%-го ДИ. Бинарную классификацию исхода (переменные отклика 0 или 1), пороговое (cut-off) значение предиктора (x) основывали на логистической регрессии.

Нелинейную связь между изучаемым категориальным фактором и предиктором (-ами) оценивали при помощи обучения автоматизированных нейронных сетей (Automated Neural Networks (SANN) двух архитектур – многослойного плоского персептрона (MLP) и радиальной базисной функции (RBF). Значимой считали частоту (%) правильных ответов обучения сетей более

80%. Оценку информативности входных данных (предикторов) на этапе синтеза нейронных сетей основывали на показателе их чувствительности. Отбирали переменные, без которых анализ терял информативность, и те, исключение которых не наносило ущерб результату.

Пороговые (cut-off) значения предикторов определяли при использовании модуля «Скоринговая карта» (Scorecard) → «Оценка качества построенной модели, корректировка модели» (Evaluation and Capbration) → Выбор точек отсечения (Cut-off Point Selection). Качество упорядочивания объектов двух классов основывали на оценке площади под ROC-кривой (Area under the ROC Curve, AUC ROC). Значимым считали AUC ROC от 0,8 и выше.

Оценку различий двух и более групп на основании одного или множества признаков (предикторов) выполняли при помощи дискриминантного анализа. Автоматически рассчитывали компоненты уравнения функции классификации – коэффициенты регрессии ( $k$ ) и константу. Более вероятными считали исход с наибольшим значением функции классификации. Значимой принимали долю правильных ответов более 80%.

Оценивали коэффициенты корреляции ( $r$ ) – линейной (Пирсона) и ранговой (Спирмена), а также его значимость ( $p$ ). Силу корреляционной связи между переменными считали очень слабой при  $r$  от 0 до 0,3, слабой – от 0,3 до 0,5, средней – от 0,5 до 0,7, высокой – от 0,7 до 0,9, очень высокой – от 0,9 до 1.

Визуализацию связей подкрепляли контурными графиками (Contour plots), созданными путем адаптации функции 3D-поверхности к 3D-диаграмме рассеяния, эффективные для выявления сложных (интерактивных), нелинейных и немонотонных взаимосвязей между переменными.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Филиала №1 «Родильный дом» ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» г. Москвы, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО медицинского института РУДН.

Грабовский Василий Михайлович являлся участником ряда научных и научно-практических конференций: «Всероссийские репродуктивные семинары в Сочи» (2022), «Сложный пациент в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2022) и др.

#### **4. Новизна результатов проведенных исследований**

Расширены представления о патогенезе и репрезентативности изменений, связанных с осложнением гестационного сахарного диабета присоединением преэклампсии в условиях нарушенного жирового обмена матери и без него. Обогащены сведения о потенциале кардиометаболических рисков гестационного сахарного диабета, усугубляемых присоединившейся преэклампсией, подтвержденной сопряженностью с болезнями системы кровообращения. Обозначены общие предикторы риска сочетанного с преэклампсией гестационного сахарного диабета в целом и с учетом нарушенного и нормального жирового обмена. Разграничена сопряженность нарушений жирового обмена и его отсутствия с материнскими (общеклиническими, гинекологическими, репродуктивными, экстрагенитальными, гестационными, интранатальными и плодовыми рисками при ГСД, сочетанным с ПЭ или без неё. Опровергнут стереотип о нормальном жировом обмене как гаранте неосложненной гестации при ГСД. Получены приоритетные данные о роли гликемии как предиктора или маркера ПЭ при ГСД. Диабетическая фетопатия не показана характерным маркером ГСД, сочетанного с ПЭ или нет. Нарушение жирового обмена показано исключительным условием для формирования макросомии плода, независимо от сочетанности с ПЭ. Впервые показано, что сочетание ГСД с ПЭ угрожаемо по маловесности плода к сроку гестации. Убедительно доказана сопряженность РДС новорожденного с осложненным ПЭ ГСД ( $p=0,03$ ) и ГСД без ПЭ ( $p=0,01$ ). Представлены аргументы в пользу того, что гипогликемия новорожденных является характерным маркером ГСД без ПЭ ( $p=0,005$ ) при отсутствии нарушения жирового обмена, требуя своевременной диагностики и коррекции. Необходимость пре-/индукции родов у женщин с ГСД в сочетании с ПЭ и без нее в условиях нарушенного жирового обмена является

фактором риска тяжелого состояния новорожденного. Впервые созданы модели математического прогнозирования (алгоритмы дискриминантной функции и нейронных сетей) метода родоразрешения, тяжелого исхода для новорожденного (необходимости перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных) после программирования родов.

### **5. Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате настоящего исследования продемонстрирована сопряженность метода пре-/индукции родов, нарушения жирового обмена и сочетанность ГСД с ПЭ, подтвержденная нейросетевым алгоритмом (точность обучения выше 90%). Обозначены клинические, лабораторные, ультразвуковые критерии ГСД, осложненного ПЭ в условиях нарушенного и нормального жирового обмена. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных методов исследования и аналитики, включая алгоритм дискриминантной функции, бинарной логистической регрессии, обучение нейронных сетей.

Показано, что метод родоразрешения при программированных родах у женщин с ГСД преимущественно определяют не интранатальные материнские детерминанты: антропометрические (вес, рост), клинические (сочетанность с преэклампсией и нарушением жирового обмена), гемодинамические (среднее артериальное давление систолическое и диастолическое после пре-/индукцией родов) и гликемические (гликемия натощак после пре-/индукции родов), метод пре-/индукции родов, продолжительность I периода родов, что позволяет обосновать возможность персонализированного прогнозирования.

Обозначен безопасный интервал времени после пре-/индукции родов (не более 12 ч) при сочетанном с ПЭ ГСД для родоразрешения плодом с оценкой по Апгар не менее 8 баллов. Впервые обозначен показатель sFlt-1/PlGF >201 как маркер ГСД, сочетанного с ПЭ и нарушением жирового обмена ( $p=0,04$ ). Впервые представлена сильная отрицательная корреляция ( $r=-0,87$ ,  $p=0,02$ ) между показателем sFlt-1/PlGF и среднее диастолическое артериальное давление

после пре-/индукции родов. Соотношение sFlt-1/PlGF >80 обозначено как предиктор респираторного дистресс синдрома новорожденного от матери с ПЭ (p=0,04), несмотря на доношенность беременности. Персонализированный отбор женщин с нарушением углеводного (ГСД) и жирового обмена для программирования родов сопряжен с более высокой оценкой кардиомониторирования плода (STV) до пре-/индукции родов и после нее при ПЭ в сравнении с ее отсутствием. Доказана тесная причинно-следственная связь между состоянием новорожденного (оценкой по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни) и материнскими факторами: биологической готовностью к родам (зрелость шейки матки по Бишоп) и соответствующим ей методом пре-/индукции родов; гликемией перед пре/индукцией родов; гемодинамической реактивностью в ответ на пре/индукцию родов.

Практическому здравоохранению предложены рутинно воспроизводимые модели математического прогнозирования исхода программирования (пре-/индукции) родов при сочетанном с ПЭ ГСД и нарушением жирового обмена для матери (метода родоразрешения) и новорожденного (перевода в отделение интенсивной терапии).

#### **6. Основное содержание диссертации отражено в публикациях автора:**

1. Грабовский, В.М. Программированные роды при гестационном сахарном диабете — резерв снижения частоты оперативного родоразрешения / В.М. Грабовский, И.Н. Костин, Е.Х. Тажетдинов // Фарматека. — 2019. — Т. 26. — №6. — С. 57–60.
2. Грабовский, В.М. Маркеры преэклампсии в практике врача акушера-гинеколога / В.М. Грабовский, И.П. Осокин // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. — 2022. — №6. — С. 22–26.
3. Грабовский, В.М. Программированные роды у пациенток с преэклампсией как альтернатива хирургическому вмешательству / В.М. Грабовский // Хирургическая практика. — 2018. — № 4(36). — С. 13–17.



4. Гестационный диабет: современное состояние проблемы / А.А. Елишкина-Минина, М.Б. Хамошина, В.М. Грабовский [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 6. — №3. — С 23–30.
5. Грабовский, В.М. Клинические особенности пациенток с гестационным сахарным диабетом в сочетании с ожирением и преэклампсией / В.М. Грабовский // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 11. Спецвыпуск. — С. 68–74.
6. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом / А.С. Аникеев, Н.М. Старцева, В.М. Грабовский [и соавт.] // Доктор.Ру. — 2023. — Т. 22. — №1. — С. 62–67.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

#### **7. Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная исследование является законченной высококвалифицированной работой, в которой приведено решение по проведению программированных родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом, осложненным преэклампсией.

Диссертационная работа по своему содержанию соответствует п. 2. «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертация соответствует требованиям п 2.2. раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет Дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом

РУДН 23.09.2019 , протокол 12 , а ее автор, Грабовский Василий Михайлович , заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа Грабовского Василия Михайловича «Программированные роды при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена» рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заключение принято на заседании апробационной комиссии кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 16 октября 2023 года, протокол № 4

Присутствовало на заседании 24 человека, из них 11 – докторов наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Решение принято единогласно.

Председательствующий на заседании  
профессор кафедры акушерства и  
гинекологии с курсом перинатологии  
Медицинского института РУДН  
доктор медицинских наук, профессор

 И.Н. Костин


Секретарь  
кандидат медицинских наук

 А.Н. Ахматова

Подпись профессора Костина Игоря Николаевича удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого совета  
медицинского института РУДН  
кандидат фармацевтических наук, доцент



 Т.В. Максимова