

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Андреевой Елены Николаевны на диссертацию Плехановой Маргариты Александровны на тему «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность темы исследования

Гестационный сахарный диабет (ГСД) - наиболее частое нарушение обмена веществ у беременных, с которым встречаются акушеры-гинекологи и эндокринологи - является важной междисциплинарной проблемой. Опубликованы результаты отечественных и зарубежных исследований различных лет, свидетельствующие о значительно более высокой частоте материнских осложнений при сахарном диабете, в том числе при ГСД, чем в общей популяции. Не возникает сомнений, что гипергликемия во время беременности коррелирует с неблагоприятными перинатальными исходами и ассоциируется с более высокой частотой кесарева сечения, а лечение гипергликемии при помощи диеты и инсулинотерапии снижает частоту осложнений для матери и новорожденного.

По последним данным особый вклад в структуру ГСД вносят ранее не выявленные моногенные формы сахарного диабета. К ним относят преимущественно наследуемые варианты заболевания, обусловленные дефектами одного из генов, регулирующих функцию бета-клеток, среди которых, прежде всего, выделяют подтипы диабета MODY, что означает (диабет зрелого типа у молодых). При различных генетических дефектах могут быть использованы различные тактики ведения беременных, в том числе, позволяющие обеспечить достаточный гликемический контроль без применения инсулина. Более того, при некоторых видах мутаций влияние гипергликемии на плод зависит от его

генотипа, а применение инсулинотерапии рассматривается как отдельный предиктор рождения маловесного ребенка.

Интерес для врачебного мирового сообщества представляет совершенствование методов прогнозирования предполагаемой массы плода, в том числе и у беременных с ГСД и определения УЗИ предикторов MODY2 у плода. Поскольку «золотым стандартом» при лечении беременных с мутацией в гене GSK(MODY2) и неизвестным генотипом у плода по-прежнему является инсулинотерапия, УЗИ параметры роста плода (НМП, ОЖ), начиная со второго триместра, могут стать «суррогатными» предикторами генотипа плода и, как следствие, определяют оптимальные целевые уровни компенсации и выбор метода лечения.

Поэтому на сегодняшний день ясно, что подход к выбору тактики ведения таких беременных требует персонализации с учетом формы нарушений углеводного обмена у матери и генотипа плода.

Таким образом, диссертационная работа Плехановой Маргариты Александровны, направленная на оптимизацию диагностики и ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией, актуальна и значима для системы здравоохранения.

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации Плехановой Маргариты Александровны, обусловлена современными методами исследования, объемом проводимого исследования, обеспечивающим статистически значимые положения, заключения и выводы. Проведен анализ значительного числа отечественных и зарубежных публикаций по проблематике исследования. Данное исследование позволяет определить факторы риска гипергликемии во время беременности, а также выявить предикторы для

проведения молекулярно-генетического исследования с целью подтверждения мутации в гене *GSK*. Для оценки информативности использованных методов диагностики, а также эффективности лечения обследовано 240 жительниц Москвы и Московской области с впервые выявленной гипергликемией.

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

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных методов вариационной статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые проведены сравнительная характеристика течения беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией, в том числе с MODY2, а также оценка исходов беременности в зависимости от сроков выявления гипергликемии, гестационной прибавки массы тела, суточной дозы инсулина и уровня гликемии, основанная на материнских и перинатальных осложнениях. Обнаружены новые предикторы MODY2 среди беременных с впервые выявленной гипергликемией. 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 Плехановой Маргариты Александровны, следует оценить, как серьезный вклад в науку и практику. В итоге проведенного диссертационного исследования, можно утверждать, что ранняя

диагностика ГСД и MODY во время беременности, своевременное назначение диеты и инсулинотерапии снижает частоту нежелательных акушерских и перинатальных исходов. Наличие таких специфических предикторов, как ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ и уровень глюкозы $\geq 5,5 \text{ ммоль/л}$ у беременных с ГСД, позволяет уточнить категорию беременных с впервые выявленной ранней гипергликемией, которым нужно рекомендовать поиск мутации именно в гене *GCK* (MODY2), что необходимо для персонализированного подхода ведения беременности.

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 107 машинописных страниц, содержит 22 таблицы и 19 рисунков.

В разделе «Введение», изложенном на 9 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 1 (литературный обзор) представляет собой анализ 131 источник литературы (из них отечественных – 15 и зарубежных – 116). Обзор литературы охвачен достаточно объемно. Автор раскрывает все основные аспекты диагностики впервые выявленной гипергликемии во время беременности с учетом моногенных форм, акцентируя внимание на предикторах и факторах риска раннего ГСД, а так же на акушерских и перинатальных исходах в группах раннего и позднего ГСД и у беременных с мутацией в гене *GCK*(MODY2).

Глава 2 представляет материалы и методы исследования. В ходе выполнения диссертационной работы проводилось ретро- и проспективное исследование 240 историй болезни (не соответствующей критериям МСД). Во втором

этапе участвовало 112 пациенток с впервые выявленной гипергликемией во время беременности (которые выполняли рекомендации по ведению самоконтроля и находились под наблюдением в МОНИИАГ) и их 112 детей. В зависимости от срока беременности на момент выявления гипергликемии женщины были разделены на 2 основных и 1 контрольную группу. В группу I включены 60 беременных с ГСД, диагностированным на сроке до 24 недели – ранний ГСД. В группу II вошли 22 беременные с ГСД, диагностированным на сроке после 24 недели – поздний ГСД. Молекулярно-генетическое исследование было проведено только в группе I и II. В III (контрольную) группу вошли 30 беременных с ранним ГСД (без проведения МГИ). По результатам МГИ пациентки в группе I были разделены так: IA подгруппа – 35 беременных с ГСД (диагностированным до 24 недель, без мутации) – ранний ГСД; IB подгруппа – 25 беременных с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*). 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, оценка акушерских осложнений в зависимости от срока диагностики гипергликемии и проведение молекулярно-генетического исследования. 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 IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA) и Microsoft Excel 2019 (Microsoft, USA) с применением методов непараметрической статистики.

В главе подробно освещены вопросы постановки диагноза ГСД, определены показания к назначению инсулинотерапии. Выявлено, что нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе являются независимыми предикторами назначения инсулинотерапии у беременных с ранним ГСД при сравнении с беременными, имеющими поздний ГСД. Рассмотрены различные предикторы *MODY 2* в группе раннего ГСД, и определены наиболее статистически важные критерии для отбора пациентов.

В 4 главе диссертации проведена оценка частоты акушерских и перинатальных исходов у беременных с ранним, поздним ГСД. Частота акушерских и перинатальных исходов оказались сопоставимы в группах раннего и позднего ГСД. Доказана важность проведения сплошного скрининга, без деления на группы риска, а также важность диагностики раннего ГСД и поддержание нормогликемии с момента диагностики гипергликемии.

Учитывая, что одной из задач диссертации была оценка акушерских и перинатальных исходов у беременных с ГСД в зависимости от срока выявления, то надо сказать, что перинатальной смертности в этих группах не было. Автор отмечает, что показатели веса детей, рожденных матерями с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*), статистически не отличались от детей, рожденных от матерей с ранним и поздним ГСД. При этом выявлены статистически значимые отличия веса новорожденных, унаследовавших мутацию матери, что крайне важно в прогнозировании генотипа плода и оптимизации тактики ведения. У детей, рожденных от матерей с гипергликемией, обусловленной *MODY2* была получена прямая корреляционная связь между сроком начала инсулинотерапии и перцентилем веса детей при рождении. Для оптимизации работы предложен алгоритм ведения пациенток с ранней гипергликемией, а также определены критерии для проведения молекулярно-генетического исследования и предложены различные тактики ведения беременных в зависимости от предполагаемого генотипа плода.

В глава 5 приведено детальное обсуждение полученных результатов и их сопоставление с публикациями акушеров-гинекологов и эндокринологов, 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 полез-

ны для применения в клинической практике акушер-гинекологов и эндокринологов.

Указатель литературы включает 131 источник, где 14 представлены на русском и 117 – на английском языках.

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

Отмеченные недостатки не умаляют научной и практической ценности диссертационного исследования, не снижают его актуальности.

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 Плехановой Маргариты Александровны на тему «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение» является завершённой научно-квалификационной работой, имеющей обоснованные выводы и значимые практические рекомендации. В работе на современном уровне положено начало поиску решения актуальной задачи акушерства и эндокринологии – улучшение исходов беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией путем оптимизации подходов к диагностике и лечению с учетом выявления моногенных форм СД, а также персонализированный подход для ведения беременных с гипергликемией, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа М. А. Плехановой 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 специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и

3.1.19. Эндокринология

Официальный оппонент:

заместитель директора – директор института
репродуктивной медицины,
заведующая отделением эндокринной
гинекологии ~~Федерального государственного~~
бюджетного
медицински
эндокринолог
Российской
доктор меди
(специальнс
и гинеколог

Подпись до
профессора
Ученый сек
медицински
эндокринолог
доктор меди

117292, г. М
ул. Дмитрия
Телефон: 8(8
e-mail: gyne

31.6