

га»  
профессор

зич/  
Г 2022 г.



## ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» о научно-практической ценности диссертации Плехановой Маргариты Александровны на тему: «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.19. Эндокринология

### Актуальность темы выполненной диссертации

По данным Международной федерации диабета, 21,1 млн (16,7%) детей, рожденных в 2021 г., в период внутриутробного развития подвергались воздействию гипергликемии. По имеющимся оценкам, 80,3% этих случаев были вызваны гестационным сахарным диабетом (ГСД), 9,1% – прегестационным сахарным диабетом (СД) и 10,6% – манифестным СД во время беременности. Несмотря на «мягкую» гипергликемию, ГСД существенно увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности и оказывает долгосрочное негативное воздействие на здоровье матери и ребенка («метаболическое программирование»), включая предрасположенность к ожирению, метаболическому синдрому, СД 2 типа, артериальной гипертензии в более позднем периоде жизни. В ряде работ продемонстрировано, что, наряду со свое-

менным выявлением ГСД, модификация образа жизни и инициация инсулиновой терапии приводят к значительному улучшению перинатального исхода и снижению частоты акушерских осложнений.

После принятия в 2012 г. Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», ГСД стал подразделяться на ранний (выявленный до 24 недели гестации) и поздний (выявленный после 24 недели гестации), отдельно выделяется манифестный СД1 и манифестный сахарный СД2 во время беременности. Ряд исследований, посвященных акушерским и перинатальным осложнениям, показали, что частота перинатальной смертности, неонатальной гипогликемии и вероятность назначения инсулиновой терапии выше среди беременных с ранним началом ГСД по сравнению с беременными с поздним ГСД, несмотря на ранний старт инсулиновой терапии.

В ряде случаев, во время обычного скрининга на ГСД в ранние сроки беременности диагностируется гликемия натощак 5,5–8,0 ммоль/л, которая может служить маркером мутации в гене гексокиназы (*GCK*), одном из типов моногенного диабета (MODY2). В мире используют различные диагностические маркеры, позволяющие предположить MODY2, например, оценка уровня глюкозы венозной плазмы натощак на ранних сроках, гликированный гемоглобин и индекс массы тела с последующим подтверждение мутации по результатам молекулярно-генетического исследования. Мутации в гене *GCK* имеют аутосомно-доминантный тип наследования, при этом вероятность наследования мутации ребенком составляет 50%.

Дети, которые наследуют мутацию, имеют такой же повышенный уровень гликемии, как и их матери. Таким образом, материнская гипергликемия во время беременности не оказывает негативного влияния на вес плода, а применение инсулина для лечения *GCK* мутации и достижение «жестких» параметров компенсации выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка. Если плод не несет мутации в гене *GCK*, он будет ощущать высокий уровень материнской глюкозы и увеличивать секрецию

инсулина с формированием макросомии. Подтверждение данной мутации у таких беременных определит тактику ведения как после родов, так и при последующих беременностях.

### **Степень разработанности темы исследования**

В мировой литературе крайне мало работ, посвященных акушерским исходам при различных типах нарушений углеводного обмена во время беременности, при этом все они носят ретроспективный описательный характер отдельных клинических случаев. Нет согласованности по ведению различных типов ГСД, что в основном касается беременных с MODY. В работе предложены различные тактики ведения беременных с MODY2 в зависимости от предполагаемого генотипа плода, и продемонстрирована важность своевременной диагностики гипергликемии, определены факторы ранней инсулиновой терапии во время беременности, а также показана взаимосвязь между сроком начала инсулиновой терапии и весом ребенка при рождении.

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

Оценено влияние гипергликемии на течение беременности и перинатальные исходы при раннем и позднем ГСД, в зависимости от вида терапии. Определены факторы, потенциально оказывающие влияние на назначение инсулиновой терапии при беременности, осложненной ГСД. Обнаружены новые предикторы MODY2 среди беременных с впервые выявленной гипергликемией. Важно отметить, что в работе проведено генотипирование детей после рождения, что в дальнейшем позволит иметь более точное представление связи внутриутробных показателей веса при рождении в параллелях «мать больна-ребенок болен» и «мать больна-ребенок здоров». Получен патент на изобретение №2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

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

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале.

Результаты диссертационной работы иллюстрированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в центральных российских журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, из них 6 статей входят в международную реферативную базу данных и систему цитирования Web of Science и/или Scopus.

Содержание авторефера и печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

Междисциплинарный подход к ведению беременных с ГСД, регулярный контроль гликемии, коррекция питания и инсулинотерапии, динамические ультразвуковые исследования плода, позволили сократить частоту акушерских и перинатальных осложнений у этой категории беременных, независимо от срока постановки диагноза.

Автором проведен ретро и проспективный анализ 240 историй болезни пациенток с впервые выявленной гипергликемией во время беременности. В

исследование вошли 82 беременные, которые находились под тщательным наблюдением, выполняли рекомендации по самоконтролю, инсулинотерапии и физической активности. Беременные были поделены на 2 группы в зависимости от срока гестации на момент выявления гипергликемии. Всем беременным было проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого в группе раннего ГСД было выявлено 25 беременных с мутацией в гене GCK. После родов детям, рожденным от матерей с MODY2, было проведено определение аналогичной мутации, по результатам которого дети разделены на унаследовавших и не унаследовавших мутацию. В исследование была включена контрольная группа из 30 беременных с ранним ГСД, которые были направлены в МОНИИАГ на родоразрешение и наблюдались в течение всего периода гестации только по месту жительства.

На основании полученных результатов сформированы показания для проведения молекулярно-генетического исследования у беременных с ранней гипергликемией. Предложены алгоритмы персонифицированного ведения беременных с MODY2. 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 осложнений. В ходе работы выделены факторы высокого риска по развитию гипергликемии во время беременности и предложены мероприятия по модификации управляемых факторов на этапе планирования беременности. Наличие таких специфических предикторов, как индекс массы тела  $<25 \text{ кг}/\text{м}^2$  и уровень глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,5 \text{ ммоль}/\text{л}$  у беременных с ранним ГСД, позволяет уточнить категорию беременных с впервые выявленной ранней гипергликемией, которым нужно рекомендовать поиск мутации именно в гене GCK (MODY2), что необходимо для персонифицированного подхода ведения беременности.

## **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации планируются использоваться в практической работе женских консультаций, а также могут быть включены в лекционные курсы циклов усовершенствования врачей, специализирующихся в акушерстве.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы Плехановой Маргариты Александровны, следует оценить, как важный вклад в науку и практику. На основании полученных результатов сформированы показания для проведения молекулярно-генетического исследования у беременных с ранней гипергликемией. Предложены алгоритмы персонифицированного ведения беременных с MODY2. По результатам 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 осложнений. В ходе работы выделены факторы высокого риска по развитию гипергликемии во время беременности и предложена модификации управляемых факторов на этапе планирования беременности.

Таким образом, в диссертационной работе Плехановой Маргариты Александровны в полной мере соблюдены требования отбора профильных больных, строго соответствующих критериям включения в исследование, работа выполнена с использованием современных методов диагностики, соответствующих поставленным задачам. Полученные в работе данные являются новыми и не вызывают сомнений в своей достоверности, что позволяет рассматривать диссертацию как квалифицированную работу, выполненную в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Результаты диссертационной работы достаточно полно представлены в печати, о чем свидетельствуют 14 научных работ, в том числе 3 работы в научных журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ.

### **Заключение**

Диссертационная работа Плехановой Маргариты Александровны на тему: «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача акушерства, гинекологии и эндокринологии — улучшение исходов беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией путем оптимизации подходов к диагностике и лечению с учетом выявления моногенных форм СД, что имеет научно-практическое значение для акушерства, гинекологии и эндокринологии и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации 21.04.2016 г. № 335; от 30.08.2017 г. № 1024; от 26.05.2020 г. № 751 и от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Плехановой Маргариты Александровны на тему: «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение» обсужден на заседании Учёного совета

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» 22 февраля 2022 г., протокол заседания № 1.

Ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный институт акушерства и гинекологии им. доктора медицины (специальность: гинекология)

Ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии и гормонологии федерального бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» доктор медицины (специальность:

Подпись д.м.н.  
Мария Иванова  
Ученый секретарь  
кандидат медицинских наук

Федеральное  
научное  
исследовательское  
учреждение  
«Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»  
199034, г. Санкт-Петербург  
Телефон: (812) 320-12-34