

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Дерябиной Елены Геннадьевны 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 по специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема гипергликемии во время беременности находится в центре внимания акушеров, эндокринологов и неонатологов. Гестационный сахарный диабет (ГСД) осложняет до 15-17 % всех беременностей. Эта патология ассоциируется с большим числом акушерских осложнений, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, неблагоприятными отдаленными последствиями для здоровья матери и ее ребенка. Ранняя диагностика гипергликемии у беременных и своевременно начатое лечение снижают риск неблагоприятных исходов. Вклад моногенных форм сахарного диабета в структуру ГСД изучен недостаточно, в основном, на примере двух вариантов диабета зрелого типа у молодых (MODY-диабет), обусловленных мутациями в гене глюкокиназы (GCK) и гене печеночного ядерного фактора 1 альфа (HNF1A). Гипергликемия у пациенток с мутацией в гене глюкокиназы часто диагностируется впервые именно во время беременности. Оптимально, чтобы у данной когорты пациенток дифференциальный диагноз гипергликемии с выполнением молекулярно-генетического исследования проводился до зачатия. Лечение гипергликемии, обусловленной мутацией в гене глюкокиназы, не всегда целесообразно и малоэффективно вне беременности. Генотип плода напрямую определяет ведение беременности и перинатальный исход у пациенток с сахарным диабетом MODY 2. Таким

образом, тема диссертационного исследования Плехановой Маргариты Александровны актуальна, а такие аспекты, как оптимизация диагностики и ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией, обосновывают необходимость данного исследования, как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Плехановой Маргариты Александровны, обусловлена адекватным дизайном исследования, современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение и выводы.

Достоверность полученных результатов достигнута за счет достаточного объема клинического материала (обследовано 240 беременных женщин и их новорождённые). Степень статистической значимости полученных результатов достигнута за счет математической обработки материала с помощью критериев Манна-Уитни, хи-квадрата, точного критерия Фишера, коэффициента ранговой корреляции Спирмена и анализа характеристической кривой (ROC-анализа). Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Научная новизна данной работы заключается в том, что проведены сравнительная характеристика течения беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией, в том числе с сахарным диабетом MODY 2, а также оценка исходов беременности в зависимости от сроков выявления гипергликемии, гестационной прибавки массы тела, суточной дозы инсулина

и уровня гликемии. Обнаружены новые предикторы сахарного диабета MODY 2 среди беременных с впервые выявленной гипергликемией. По результатам работы получен патент на изобретение.

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

Результаты диссертационного исследования Плехановой Маргариты Александровны следует оценить, как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения такой проблемы, как диагностика и лечение гипергликемии во время беременности с учетом различных форм сахарного диабета и генотипа плода. Достоинством работы является описание предикторов ранней гипергликемии и маркеров сахарного диабета MODY 2 в популяции беременных.

Практическому здравоохранению предложены разные тактики ведения беременности у пациенток с сахарным диабетом MODY 2 в зависимости от генотипа плода, что позволит снизить риск рождения детей, как малого, так и большого веса для гестационного возраста, и улучшить перинатальные исходы.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 107 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя сокращений и списка литературы.

Критический анализ 131 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования. Основная цель работы — улучшение перинатальных исходов беременности у пациенток с впервые

выявленной гипергликемией путем оптимизации подходов к диагностике и лечению с учетом выявления моногенных форм сахарного диабета.

Пять задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, написан подробно, четко и ясно. При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо разбирается в изучаемой проблеме, умеет анализировать данные научных исследований. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором перечислены нераскрытые стороны изучаемой темы.

Во второй главе описаны материалы и методы, использованные в исследовании. Следует отметить, что выбранные методики современны. Автором были проанализированы 240 историй болезни пациенток с впервые выявленной гипергликемией во время беременности, из них в проспективное исследование были включены 82 беременные женщины с ГСД, которые находились под тщательным наблюдением и выполняли рекомендации по диетотерапии, инсулинотерапии, физической активности и самоконтролю глюкозы крови. Пациентки были поделены на 2 группы в зависимости от времени выявления гипергликемии. Всем женщинам было проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого в группе раннего ГСД было выявлено 25 беременных с мутацией в гене глюкокиназы. После родов детям, рожденным от матерей с диабетом MODY 2, было проведено определение аналогичной мутации. Также в исследование была включена контрольная группа из 30 беременных с ГСД, которые наблюдались по месту жительства и были направлены на роды в МОНИИАГ. Количество обследованных беременных является достаточным клиническим материалом для решения поставленных задач и получения достоверных результатов.

В главе 3 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 диабета MODY 2 в группе раннего ГСД, определены наиболее статистически важные критерии для отбора пациентов с целью подтверждения мутации в гене глюкокиназы.

Глава 4 посвящена оценке частоты акушерских и перинатальных исходов у беременных с ранним, поздним ГСД и сахарным диабетом MODY 2. Частоты акушерских и перинатальных исходов были сопоставимы в обследованных группах и подгруппах, что подтверждает значимость ранней диагностики гипергликемии, своевременного назначения диеты и инсулинотерапии у данной когорты беременных.

Особое внимание следует уделить весу детей при рождении. Статистическое различие в весе детей в группе раннего и позднего ГСД не было зафиксировано, но при этом в подгруппе диабета MODY 2 было получено значимое различие по весу детей в зависимости от наличия или отсутствия мутации у ребенка. Таким образом, генотип плода определяет его весовые показатели, что важно для прогнозирования мутации у плода и определения тактики ведения беременности и родов. Так же было получено значимое различие между весом детей из контрольной группы и весом детей, рожденных матерями с ранней гипергликемией. Таким образом, дети, чьи матери не находились под тщательным наблюдением и не получили своевременной коррекции гипергликемии, имели больший вес при рождении. Автором предложены различные тактики ведения беременных с сахарным диабетом MODY 2 в зависимости от генотипа плода.

В главе 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 конкретно и будут полезны 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.

При анализе диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло. При прочтении диссертации остались вопросы:

1. Были ли выявлены ещё какие-либо мутации у беременных с ГСД?
2. Что известно о влиянии других форм моногенного сахарного диабета на перинатальные исходы?

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, которая содержит новое решение актуальной задачи акушерства-гинекологии и эндокринологии – улучшение исходов беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией путем оптимизации подходов к диагностике и лечению с учетом моногенных форм сахарного диабета, а также персонализированный подход для ведения беременных с гипергликемией, что имеет существенное значение для акушерства-гинекологии и

эндокринологии.

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:
ведущий научный сотрудник отделения
антенатальной охраны плода
Федерального государственного
бюджетного учреждения «Уральский
научно-исследовательский институт