

О Т З Ы В

на автореферат 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»

Тема диссертации Плехановой Маргариты Александровны актуальна тем, что в современном обществе отмечается неуклонный рост числа больных с сахарным диабетом, в том числе и гестационного. Несмотря на значительное внимание к проблеме гестационного диабета, ряд вопросов остается недостаточно изученным, что создает значительные проблемы при ведении пациенток с этим осложнением беременности. Недостаточно регламентирована акушерская тактика. Прежде всего это связано с значительной гетерогенностью пациенток, демонстрирующих во время беременности синдром гипергликемии.

В последние годы показано, что среди беременных с ГСД нередко встречаются моногенные формы диабета, к которым относятся прежде всего варианты, обусловленные дефектами генов, регулирующих функцию β -клеток поджелудочной железы (MODY-тип диабета). Исследования последних лет показывают, как важно определить форму нарушений углеводного обмена во время беременности. При различных генетических дефектах могут быть использованы различные тактики к ведению беременных, в том числе позволяющие обеспечить достаточный гликемический контроль без применения инсулинотерапии. Более того, при некоторых видах мутаций влияние гипергликемии на плод очень сильно зависит от того, унаследовал ли он эту мутацию. Вследствие этого применение инсулина для компенсации диабета в некоторых случаях может приводить к рождению маловесного ребенка, и, напротив, недостаточная компенсация приводит к развитию макросомии и диабетической фетопатии. Поэтому на сегодняшний день стало ясно, что подход к выбору эндокринологической тактики при гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, далеко не так тривиален, как это казалось раньше, и требует персонализации с учетом формы нарушений углеводного обмена.

Для диагностики моногенных форм диабета используется молекулярно-генетическое исследование, поскольку дифференцировать тип диабета по клиническим данным достаточно сложно и на практике отмечаются ошибки. Таким образом, тема данной работы является актуальной как для науки, так и для практического акушерства и эндокринологии.

Необходимо подчеркнуть междисциплинарный характер проблемы гестационного диабета, что требует не только квалифицированного подхода врачей различных специальностей (эндокринологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики), но и эффективного междисциплинарного взаимодействия между ними. Только таким путем проблема гестационного диабета может быть успешно решена и именно этим определяется наличие двух грифов в данной работе и двух научных руководителей, которые являются врачами различных специальностей.

Актуальность проблемы определяется высокой частотой развития сахарного диабета во время беременности, недостаточной изученностью его клинической и генетической гетерогенности, тяжелыми последствиями для здоровья матери и ребенка.

Новизна данной работы не вызывает сомнения, поскольку даже в мировой литературе крайне мало работ, посвященных акушерским исходам при различных типах нарушений углеводного обмена во время беременности.

Автореферат написан по традиционному плану, логично построен и последовательно освещает все вопросы, связанные с решением задач. Количество наблюдений достаточно для получения достоверных данных, методы исследования, использованные в работе современны и информативны.

Ознакомление с содержанием автореферата создает впечатление о диссиденте как о сложившемся ученом-исследователе, умеющим решать научно-практические проблемы современной медицины.

Выводы исследования соответствуют поставленной цели и задачам, конкретны и объективны. Полученные результаты диссертации имеют несомненную практическую ценность и могут быть рекомендованы к широкому использованию в практическом здравоохранении.

Исходя из материалов, изложенных в автореферате Плехановой М.А. на тему: «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение», можно заключить, что данная работа по научным целям, полученным результатам является законченным исследованием на актуальную тему, позволяющую решить существенную научно-практическую задачу по персонификации тактики ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией.

Диссертационная работа Плехановой Маргариты Александровны соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.9. Эндокринология.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
~~государственного~~ государственного образовательного

ОТЗЫВ

на автореферат 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

Диссертационная работа Плехановой М.А. посвящена актуальной проблеме ранней диагностики, верификации различных вариантов гестационного сахарного диабета (ГСД). Особенno значимым в представленной работе является персонализированный подход в диагностике и лечении беременных с впервые выявленной гипергликемией, предложенный алгоритм ведения беременных с MODY2 с учетом предполагаемого генотипа плода.

Изучение связей, факторов риска, клинических проявлений и лабораторно-инструментальных показателей (включая молекулярно-генетические) проводится в единой и полной системе «мать-плод-новорожденный ребенок», что отражает уникальность работы и повышает ее практическую значимость.

Автором доказана значимость ранней диагностики нарушений гликемии у женщин, включая период до наступления беременности, что представляет факторы риска ранней гипергликемии и может являться предиктором необходимости инсулинотерапии.

В работе Плехановой М.А. показано, что ведение беременности у пациенток с MODY2 требует персонифицированного подхода с учетом потенциального генотипа плода и результатов УЗ фетометрии, что обосновывает необходимость верификация неиммунных форм ГСД уже в периоде беременности, как у матери, так и у плода.

Весь комплекс проведенных в диссертационном исследовании Плехановой Маргариты Александровны изысканий направлен на уменьшение частоты и тяжести акушерских и перинатальных осложнений ГСД.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинического материала, четкими критериями включения и сопоставимостью исследуемых групп. Исследование проведено на высоком методологическом уровне с применением современных методов диагностики и статистического анализа.

Результаты диссертационной работы опубликованы в рейтинговых медицинских изданиях, неоднократно доложены и обсуждены на всероссийских и международных конгрессах.

В автореферате представлены все научные положения диссертации, подробно описаны этапы выполненной работы, что дает четкое представление о проведенном исследовании.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, в полном объеме соответствуют поставленным задачам. Автореферат содержит информативные таблицы и иллюстрации, улучшающие восприятие материала.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, согласно изложенным в автореферате данным можно заключить, что диссертационная работа Плехановой М.А «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение» является оригинальной и полноценной научно-квалификационной работой, результаты которой имеют важное теоретическое и практическое значение для акушерства, гинекологии, клинической эндокринологии.

Работа 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 28.08.2017 г. №

1024 и от 3.06.2021 г. № 561/нк), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Плеханова Маргарита Александровна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.9. Эндокринология.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней,
детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО
«Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России,

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Плехановой Маргариты Александровны на тему
«Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией:
диагностика, молекулярио-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 работы

Диабет является одной из самых быстрорастущих глобальных чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения XXI века. По оценкам IDF, в 2021 г. 537 миллионов человек больны диабетом, и к 2030 году их число достигнет 643 миллионов, а 783 миллионов к 2045 году. По современным представлениям гипергликемия во время беременности подразделяется на гестационный сахарный диабет (ГСД) и прегестационный СД (СД1 и СД2), MODY и манифестный СД, впервые выявленный во время беременности. (Hod M, et al. 2015).

Распространенность ГСД в мире колеблется от 4 до 25 %. ГСД и прегестационный СД увеличивают суммарные затраты на медицинское обслуживание беременных и их новорожденных. В Российской Федерации таких беременных от 9 до 15 %.

В Сент-Винсентской декларации (1989) одной из целей обозначено, что исходы беременности у женщин с сахарным диабетом должны быть близки к исходам здоровых женщин. Достижения современной акушерской диабетологии (критерии диагностики и улучшение акушерской тактики) дали возможность кардинально снизить перинатальную заболеваемость, смертность, материнские осложнения при беременности, осложнения в родах. S.L. Wood и соавт. отмечают, что мертворождаемость при ГСД (33,7 %) и выше чем в здоровой популяции (5,5 %).

Особый вклад в структуру ГСД вносят ранее не выявленные моногенные формы СД (Rudland V, 2015). К ним относят доминантно наследуемые

варианты заболевания, обусловленные дефектами одного из генов, регулирующих функцию бета-клеток, среди которых выделяют подтипы диабета MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young – диабет зрелого типа у молодых). Наиболее частыми причинами MODY в России являются мутации в гене *HNF1A* (Hepatocyte nuclear factor 1) и *GCK* (glucokinase) – на них приходится 80% всех случаев (*HNF1A* – 58 %; *GCK* – 22 %).

Ведение беременных с MODY-диабетом значительно отличается от ведения пациенток с другими формами СД. Развитие макросомии характерно только для младенцев, не имеющих мутации в гене *GCK*. Дети, которые наследуют мутацию, имеют тот же гомеостатический уровень глюкозы, что и их матери, и ощущают более высокий уровень глюкозы как нормальный. Поэтому незначительная гипергликемия в этом случае не оказывает негативного влияния на вес ребенка, а применение инсулина для лечения *GCK* выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка. При различных генетических дефектах могут быть использованы различные тактики ведения беременности, в том числе позволяющие улучшить гликемический контроль без использования инсулинотерапии, а персонализированный подход должен быть основан на генотипе матери и плода.

Научная новизна данной работы заключается в том, что 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. 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 гипергликемии во время беременности, с учетом различных форм сахарного диабета и генотипа плода. Достоинством работы является описание предикторов ранней гипергликемии и маркеров MODY2 в популяции беременных.

Практическому здравоохранению предложены разные тактики ведения беременности у пациенток с MODY2 в зависимости от генотипа плода, что позволит избежать рождения детей, как малых, так и больших для своего гестационного возраста.

Выводы исследования соответствуют поставленной цели и задачам, конкретны и объективны.

Стиль автореферата академический. Автореферат написан на русском языке, изложен на 24 страницах компьютерного текста. Построен по традиционному типу. Имеет 3 таблицы, 4 рисунка и 1 алгоритм.

Замечаний к автореферату нет.

Исходя из материалов, изложенных в автореферате диссертации Плехановой М.А. на тему: «Тактика ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией: диагностика, молекулярно-генетические варианты, лечение, послеродовое наблюдение», можно заключить, что данная работа по научной цели и полученным результатам является законченным исследованием на актуальную тему, позволяющим решить существенную научно-практическую задачу по персонификации тактики ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией.

Диссертационная работа Плехановой Маргариты Александровны соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от

24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Плеханова М.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.9. Эндокринология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Казанской государственной медицинской академии –
филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»