ГБУЗ МО «М ОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. К РАСНОПОЛЬСКОГО»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КРАСНОПОЛЬСКОГО)
101000, Г. МОСКВА, УЛ. ПОКРОВКА, Д. 22А

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Бурумкуловой Фатимы Фархадовны на диссертационную работу Давиденко Ильи Юрьевича «Различные подтипы гестационного сахарного диабета: патогенез, клиническая характеристика, диагностические критерии, особенности лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы

На сегодняшний день хорошо известны осложнения неконтролируемой гипергликемии во время беременности: преэклампсия, преждевременные роды, макросомия, кесарево сечение, дистоция плечиков плода, неонатальная гипогликемия, гипербилирубинемия, респираторный дистресс-синдром новорожденных и необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных. Кроме того, накопилось достаточно данных, свидетельствующих в пользу гетерогенности гестационного сахарного диабета (ГСД) и основанных, в том числе, на применении расчётных индексов инсулинорезистентности. Выделены подтипы ГСД: с выраженной инсулинорезистентностью, с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы и смешанный подтип, при котором выражены оба патогенетических механизма. Патогенетическая неоднородность сопровождается фенотипическими, биохимическими различиями и влияет как на подходы к лечению, так и на риски краткосрочных осложнений (макросомия, кесарево сечение, неонатальная гипогликемия, преэклампсия).

Актуальность выделения подтипов ГСД обусловлена несколькими обстоятельствами. Во-первых, современные алгоритмы ведения пациенток с ГСД носят унифицированный характер: всем женщинам назначается одна и та же диета, а при её неэффективности — инсулинотерапия. Однако такой подход не учитывает, что при дисфункции β-клеток проблема заключается в

недостаточной секреции инсулина (эффективна диета, снижающая нагрузку на ослабленные β-клетки), тогда как при инсулинорезистентности методом выбора будет инсулинотерапия. Унифицированный подход приводит к тому, что значительная часть пациенток получает инсулинотерапию без достаточных оснований, что не улучшает исходы, но создаёт дополнительную нагрузку, снижает приверженность к диете и увеличивает затраты на лечение. Во-вторых, подтипы ГСД различаются по факторам риска, фенотипу, генетической предрасположенности и, что особенно важно, по отдалённым последствиям для матери и ребёнка. В-третьих, концепция персонализированной терапии до настоящего времени практически не реализована в акушерской практике при ГСД, а отсутствие простых и доступных методов раннего выявления подтипов тормозит переход от стандартизированного подхода к индивидуализированному.

Таким образом, тема диссертационного исследования Давиденко И.Ю. является актуальной не только с эпидемиологической и теоретической, но и клинической стороны.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций определяется количеством пациенток и методами статистической обработки данных: 638 пациенток (474 на первом этапе и 164 на третьем). Все пациентки прошли строгий отбор, поскольку был сформирован большой список критериев исключения из исследования. Получено одобрение локального независимого этического комитета. Более того, 164 пациентки в ходе третьего этапах наблюдались в течение всего срока беременности.

Методы исследования, использованные в представленной работе, соответствуют поставленным задачам и последним клиническим рекомендациям по ведению пациенток с ГСД. Определение индексов инсулинорезистентности, как единственно возможного способа выявления

подтипов, проводилось с использованием всех доступных во время беременности методов.

Все статистические расчёты выполнены с использованием программы R, что обеспечивает соответствие современным стандартам анализа медицинских данных. Следует отметить, что автор применил широкий спектр статистических методов: от описательной статистики и непараметрических тестов до сложных методов машинного обучения (логистическая регрессия, ROC-анализ), что повышает достоверность полученных результатов и позволяет рекомендовать разработанную диагностическую модель для широкого клинического использования.

Степень научной новизны, достоверность результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна определяется комплексом впервые полученных результатов. Во-первых, в работе впервые продемонстрировано необоснованное назначение инсулинотерапии пациенткам с ГСД без соблюдения схем и правильного подбора доз, а также при недостаточно использованных возможностях диетотерапии, что не улучшает прогнозы и исходы беременности, а лишь снижает приверженность к диетотерапии. Во-вторых, разработаны диагностические критерии подтипов ГСД в виде уравнения множественной логистической регрессии на основании многофакторного анализа фенотипических и биохимических показателей. Модель обладает высокими диагностическими характеристиками, а для практического применения разработан скрининговый метод в Microsoft Excel без необходимости дополнительных исследований. В-третьих, впервые установлена различная эффективность терапии по подтипам: диетотерапия наиболее эффективна при подтипе с дисфункцией β-клеток, инсулинотерапия - при подтипе с выраженной инсулинорезистентностью. В-четвёртых, впервые на экспериментальных животных изучено содержание белка коннексин 36 при ГСД и его различия в подтипах. В-пятых, обнаружены полиморфизмы,

ассоциированные с подтипом ГСД, которые могут быть в перспективе включены в алгоритмы раннего выявления подтипов ГСД. В-шестых, впервые сформированы патогенетические модели подтипов ГСД на беременных крысах. В-седьмых, впервые установлены факторы риска, характерные для определённого подтипа ГСД, и выявлены новые ассоциации. В-восьмых, впервые разработан персонифицированный алгоритм ведения беременных с ГСД, включающий раннее назначение инсулинотерапии при выраженной инсулинорезистентности и предпочтительное использование диетотерапии при дисфункции β-клеток.

Результаты внедрены в практическую деятельность женской консультации и отделения эндокринологии ГБУ РО «ГКБ №20» г. Ростова-на-Дону, поликлинического отделения НИИ акушерства и педиатрии РостГМУ, консультативно-диагностического отделения ГБУ РО «Перинатальный центр». Автором получен патент РФ №2835479 (зарегистрирован 25.02.2025).

Исходя из этого, были сформулированы практические рекомендации по лечению пациенток с нарушением углеводного обмена в дополнение к имеющемуся алгоритму ведения беременных с ГСД для минимизации рисков для матери и плода, ассоциированных с гипергликемией, в реальной клинической практике, как врачами-эндокринологами, так и акушерами-гинекологами.

Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа оформлена в традиционном плане, иллюстрирована 100 рисунками и 44 таблицами в объёме, не требующем коррекции.

Введение отражает актуальность проблемы, четко сформулированы цели и задачи исследования, логично обоснованы научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор охватывает 143 источника (23 отечественных, 120 зарубежных) и создаёт полное представление об имеющихся на сегодняшний день положениях о патогенезе, клинической характеристике, диагностических критериях и особенностях лечения различных подтипов ГСД.

Во второй главе излагается дизайн исследования, включающего три последовательных этапа, каждый из которых решает свою задачу и дополняет предыдущие. Методы, применявшиеся в исследовании современны, экономически оправданы, доступны в клинической практике для дальнейшего использования. Первый этап носил ретроспективный характер и был направлен на анализ существующей практики лечения ГСД. Этот этап позволил выявить системные недостатки в назначении инсулинотерапии и обосновать необходимость дифференцированного подхода. Второй этап представлял собой экспериментальное исследование на животных моделях и был направлен на изучение патоморфологических изменений поджелудочной железы при различных подтипах ГСД. Третий этап был проспективным наблюдательным исследованием и представлял собой ключевую часть работы, направленную на разработку и апробацию диагностических критериев подтипов ГСД. На этом этапе проводились повторные обследования на разных сроках беременности, что позволило проследить динамику компенсации углеводного обмена и эффективность различных видов терапии в зависимости от подтипа.

Для оценки инсулинорезистентности использованы восемь расчётных индексов, однако диссертантом в качестве ключевого метода разделения на подтипы был выбран индекс Matsuda, который основан на данных перорального глюкозотолерантного теста (важно в условиях реальной клинической практики), проводимого во время беременности, коррелирует с прямым методом исследования инсулинорезистентности (эугликемическим клэмпом), отражает как печеночную, так и периферическую инсулинорезистентность, широко применялся в предшествующих работах по подтипам ГСД, что обеспечивает сопоставимость с международными данными.

Вместе с тем автор использовал все восемь индексов в кластерном анализе для повышения надёжности классификации. Для выявления факторов риска разработана специальная анкета из 46 вопросов по восьми разделам, охватывающим особенности беременности, наследственность, репродуктивный анамнез, образ жизни, физическую активность и питание.

В третьей главе приводятся результаты первого (ретроспективного) этапа, включавшего анализ медицинской документации 474 беременных пациенток, который продемонстрировал отсутствие клинически значимых различий между группами на диетотерапии и комбинированной терапии и необоснованное назначение инсулина почти в половине случаев. Результаты проанализированы в контексте современных рекомендаций по назначению инсулинотерапии, подчёркнута необходимость дифференцированного подхода к выбору терапии.

В четвертой главе описываются результаты второго этапа, экспериментального исследования на беременных крысах, благодаря которым на основании изучения морфологических изменений поджелудочной железы, оценке гормонов жировой ткани, была сформирована патогенетическая модель развития подтипов ГСД. В обсуждении данные экспериментальной части сопоставлены с клиническими результатами, показана их прикладная значимость для понимания патогенеза подтипов ГСД у человека. Особенно следует отметить качество гистологических и иммуногистохимических иллюстраций, демонстрирующих экспрессию коннексина 36.

В пятой главе (третий этап) установлены генетические ассоциации, факторы риска по подтипам, фенотипическая и биохимическая характеристика, разработаны диагностические критерии с высокими характеристиками, проведена апробация скринингового метода, оценена эффективность терапии, сформирован персонализированный подход и описано практическое применение.

Раздел обсуждения содержит детальный анализ практической значимости разработанного алгоритма, сравнение с международными подходами к персонализированной медицине в диабетологии, обоснование возможности

внедрения скринингового метода в рутинную клиническую практику. Обращает на себя внимание отсутствие предвзятости автора к полученным данным, исходя из рассуждений.

Материал исследования подкреплён многочисленными таблицами и рисунками, наглядно демонстрирующими результаты. В конце каждой главы имеет место подробное обсуждение полученных данных.

Следует отметить, что содержание диссертации, её оформление и завершённость соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Диссертация изложена на 271 странице машинописного текста, написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов собственного исследования – 3 глав, выводов и практических рекомендаций, и списка литературы, который включает в себя 144 источника, из них 24 отечественных и 120 зарубежных авторов.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы, положения и рекомендации логичны и аргументированы, основаны на полученных результатах, достоверность которых подтверждена статистически.

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 15 – в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ. Остальные публикации представлены статьями, материалами конференций и тезисами докладов. Работы отражают основные положения диссертации, результаты и выводы.

Основные идеи, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и соответствуют основному содержанию диссертации. Автореферат оформлен в соответствие с требованиями Высшей аттестационной комиссии РФ.

Замечания и вопросы

Принципиальных **замечаний** к диссертационной работе нет.

В рамках научной дискуссии хотелось бы уточнить следующее:

1. Установленные генетические ассоциации достигли лишь граничной статистической значимости (p=0,09 и p=0,049 соответственно) при относительно небольшой выборке. Планируется ли расширение генетического анализа на бóльшую когорту беременных с использованием метода полигенного риск-скоринга?
2. Разработанный персонифицированный алгоритм предполагает раннее назначение инсулинотерапии при подтипе с инсулинорезистентностью. Однако в условиях реальной клинической практики врач не располагает результатами кластерного анализа или генотипирования на приёме. Какие организационные изменения в работе женской консультации необходимы для внедрения алгоритма, и была ли оценена его экономическая эффективность?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Давиденко Ильи Юрьевича «Различные подтипы гестационного сахарного диабета: патогенез, клиническая характеристика, диагностические критерии, особенности лечения», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология, является завершенной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы: оптимизация тактики ведения пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п.9-14 положения «О порядке присуждения ученных степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (с актуальными изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Давиденко Илья Юрьевич, заслуживает присуждения

искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник акушерского отдела
ГБУЗ Московской области МОНИИАГ
им. академика В.И. Краснопольского,
доктор медицинских наук Фатима Фархадовна Бурумкулова

Подпись д.м.н., Ф.Ф. Бурумкуловой заверяю:
учёный секретарь
ГБУЗ Московской области МОНИИАГ
им. академика В.И. Краснопольского,
доктор медицинских наук Ирина Георгиевна Никольская
«18» мая 2026 г.

Контактная информация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранение Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»
(ГБУЗ Московской области МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского)
Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а
Телефон: +7 (495) 011-00-42
Официальный сайт: https://moniiag.ru/. E-Mail: mz_moniiag@mosreg.ru