

## ОТЗЫВ

официального оппонента член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Игнатко Ирины Владимировны на диссертацию Лысенко Сергея Николаевича на тему «Особенности формирования диабетической фетопатии: диагностика и оптимизация акушерской тактики», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 — Акушерство и гинекология

**Актуальность темы диссертационного исследования** Лысенко Сергея Николаевича не вызывает сомнений, так как в мире более 100 млн человек болеют сахарным диабетом и количество их неуклонно растет. Увеличивается количество беременных с сахарным диабетом.

В 100% случаев беременность с сахарным диабетом протекает на фоне хронической плацентарной недостаточности. Частота формирования нарушений внутриутробного развития плода при сахарном диабете приближается к 100%, что приводит к высокой перинатальной смертности, достигающей в ряде регионов России 40%. Достижения в акушерстве, эндокринологии и перинатологии (критерии диагностики и улучшение акушерской тактики) позволили значительно снизить перинатальную заболеваемость, смертность, материнские осложнения при беременности, осложнения в родах и послеродовом периоде.

Материнская гипергликемия вызывает формирование диабетической гамето-, эмбрио- и фетопатии. Диабетическая эмбриопатия формируется до 10-й недели беременности и проявляется комплексом врождённых пороков развития. Частота пороков развития у плодов от матерей с сахарным диабетом в 2 раза выше, чем в общей популяции. Это делает диагностику гипергликемии во время беременности крайне актуальной и необходимой.

После 18 недель гестации в случае хронической гипергликемии у матери формируется диабетическая фетопатия (ДФ), одним из основных проявлений



которой является макросомия. Формирование макросомии, наличие гормонального и метаболического дисбаланса в перинатальном периоде играет существенную роль в «программировании» ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков. Ранняя диагностика диабетической фетопатии и своевременно начатое лечение снижают риск развития перинатальных осложнений.

Анализ отечественной и зарубежной литературы убеждает в отсутствии системного подхода в диагностике патологических изменений у плода при беременности на фоне сахарного диабета. Часть авторов, описывают формирование макросомии у плодов с диабетической фетопатией. Некоторые авторы описывают изменения внутренних органов у таких плодов. Однако, работ, формирующих комплексную оценку всех этих факторов нет. Поэтому, несмотря на достаточно хорошее освещение данной проблемы диагностика диабетической фетопатии продолжает оставаться актуальной и недостаточно описанной.

**Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.** Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Лысенко Сергея Николаевича обусловлена современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые результаты.

Достоверность полученных результатов достигнута за счет адекватного объема клинического материала (обследовано 668 беременных и их новорожденные, у каждой из которых оценено 242 клинических, лабораторных, инструментальных и ультразвуковых показателей) и методов исследования (с использованием УЗ-аппаратуры экспертного класса и современного лабораторно-диагностического оборудования). Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет статистической обработки материала как параметрическими (t-критерий Стьюдента), так и непараметрическими методами (U-критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова,



Фишера, хи-квадрат). 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 выявлены новые дополнительные ультразвуковые и доплерометрические признаки диабетической фетопатии. Впервые предложены критерии степеней тяжести диабетической фетопатии и усовершенствована тактика ведения беременных с сахарным диабетом в зависимости от выраженности диабетической фетопатии. Впервые определено клиническое значение ультразвукового исследования поджелудочной железы плода, для прогнозирования неонатальной гипогликемии. Автор описал ультразвуковую картину надпочечников плода и роль их состояния для диагностики диабетической фетопатии и оценки его зрелости. Определены наиболее значимые признаки диабетической кардиомиопатии и последовательность её формирования. Впервые описаны особенности внутрисердечной гемодинамики у плодов от матерей с сахарным диабетом, а также особенности периферической гемодинамики у плодов с диабетической фетопатией. Впервые диссертантом предложен интегральный показатель упругости сосудистой стенки, который можно оценивать у плода и матери антенатально при ультразвуковой диагностике. Впервые описаны особенности внутрисердечной гемодинамики у плодов, имевших кардиомегалию по данным антенатального УЗИ. Для оценки особенностей сердечной деятельности плодов с ДФ и прогнозирования аритмогенной готовности миокарда при наличии кардиомиопатии использовалась кардиотокография (КТГ) с автоматическим анализом показателей.

По результатам работы получены патенты на изобретения.

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

Результаты диссертационного исследования Лысенко Сергея Николаевича следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения проблемы диагностики диабетической фетопатии. В результате проведенного диссертационного исследования на основе ультразвукового и доплерометрического исследования определены патогенетические механизмы формирования диабетической кардиомиопатии. Описаны особенности центральной и периферической гемодинамики плода с диабетической фетопатией. Достоинством работы является описание изменений поджелудочной железы плода и критериев прогноза ранней неонатальной гипогликемии.

Практическому здравоохранению предложена система оценки степени тяжести диабетической фетопатии на основании оценки её ультразвуковых и доплерометрических критериев. Эта система позволяет провести своевременную коррекцию гликемии путем назначения инсулинотерапии. Своевременная диагностика диабетической фетопатии и коррекция гликемии у матери улучшает перинатальные исходы.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация изложена на 276 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя сокращений и списка литературы.

Критический анализ 298 источников литературы позволил диссертанту логично обосновать цели и задачи исследования. Основная цель работы — улучшение перинатальных исходов путём совершенствования антенатальной диагностики диабетической фетопатии и оптимизации акушерской тактики у беременных с различными типами сахарного диабета.

Восемь задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Выявлены новые дополнительные ультразвуковые и доплерометрические признаки диабетической фетопатии. Предложена градация степеней тяжести диабетической фето-



патии и усовершенствована тактика ведения беременных с сахарным диабетом. Определено клиническое значение ультразвукового исследования поджелудочной железы плода, установлена взаимосвязь ее состояния с наличием неонатальной гипогликемии. Определены наиболее значимые признаки диабетической кардиомиопатии и особенности внутрисердечной гемодинамики у плодов от матерей с сахарным диабетом, а также особенности периферической гемодинамики у плодов с диабетической фетопатией. Впервые диссертантом предложен показатель упругости сосудистой стенки, который можно оценивать у плода антенатально.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). При чтении обзора литературы можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой. Автор демонстрирует хорошую эрудицию, умение анализировать материал, выбрать главное направление. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных женщин и методам исследования. Выбранные методики современны.

Глава 3 «Клинические и акушерские особенности беременных с сахарным диабетом» базируется на изучении 668 историй болезни здоровых беременных и с сахарным диабетом. Несмотря на то, что клиническая картина течения беременности при сахарном диабете у матери хорошо описана, глава представляет практический интерес. Автор показывает значимость факторов риска развития диабетической фетопатии (возраст, экстрагенитальная и генитальная патология, паритет, особенности гормонального статуса беременной). Автор описал особенности течения беременности и родов у пациенток с сахарным диабетом. Указано на значимость избыточной массы тела для формирования диабетической фетопатии. У пациенток с сахарным диабетом значительно чаще встречалось осложнённое течение беременности. Преэклампсия у беременных с сахарным диабетом встречалась более чем в 2 раза чаще в сравнении с контрольной группой, артериальная гипертензия в 6 раз чаще,



фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного роста плода – в 1,5 раза чаще, чем в группе контроля. Характерно, что большинство беременных с сахарным диабетом родоразрешены путём планового кесарева сечения (80,5%). Основными показаниями к которому явились осложнения СД и преэклампсия. Автор так же показал, что уровень гликированного гемоглобина служит диагностическим критерием успешности коррекции СД и может быть использован для прогноза возникновения и развития ДФ у беременных с СД. В главе описано, что повышение концентрации плацентарного лактогена является патогенетической основой формирования ДФ у беременных с СД. Повышение реактивности миокарда плода оцененным по данным КТГ может служить косвенным признаком формирования диабетической кардиомиопатии при диабетической фетопатии.

В главе 4 «Фетометрические нормативы» диссертант описывает результаты собственных исследований. Представлены нормативные перцентильные показатели ультразвуковых параметров определенных на популяции беременных Московской области начиная со срока 14–15 недель.

Наибольший интерес представляет глава 5 «Диагностика диабетической фетопатии». Этот раздел диссертации посвящен оценке специфичных признаков диабетической фетопатии. Показано, что одним из характерных признаков диабетической фетопатии является асимметричность телосложения плода. Наиболее полно ее характеризуют коэффициенты пропорциональности ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ. У плодов от матерей с СД при наличии макросомии снижение их происходит уже с 22–24 недель. Асимметрия его телосложения реализуется за счёт увеличения размеров живота. При сахарном диабете у матери и формировании диабетической фетопатии плоды с предполагаемой массой менее 25П имеют такую же форму асимметрии телосложения, как и плоды с макросомией, несмотря на маленькую массу тела.

Основными фенотипическими признаками диабетической фетопатии являются увеличение ширины лопатки, толщины подкожной клетчатки в об-



ласти задней поверхности шеи, передней полуокружности живота и, в меньшей степени, теменной области головы. Наиболее значимыми висцеральными признаками для диагностики диабетической фетопатии являются увеличение размеров печени плода, кардиомегалия (увеличение МЖП и/или массы ЛЖ) и увеличение толщины поджелудочной железы. Кардиомегалия имеет гипертрофический характер и утолщение МЖП может приниматься за патогномичный признак диабетической фетопатии и кардиомегалии. Кроме того, при кардиомегалии как в группе контроля, так и в группе СД происходит дилатация ЛЖ, статистически значимая при диабетической фетопатии.

Из показателей КТГ у плодов с ДФ при кардиомегалии количество акцелераций увеличивается с увеличением сократимости МЖП. Это может указывать на аритмогенную готовность миокарда плода с ДФ и формировании кардиомиопатии на фоне кардиомегалии.

Традиционно используемые индексы периферической сосудистой резистентности (СДО, ИР, ПИ) в АП для диагностики ДФ не информативны. Наиболее значимым является показатель объёмного кровотока в артерии пуповины.

Специфическим морфологическим признаком состояния последа при диабете у матери является незрелость ворсинчатого дерева с межворсинковым отложением фибриноида. Диссоциированное ее созревание можно отнести к патологическому варианту.

Оценка состояния новорожденного показал, что наиболее неблагоприятными критериями прогноза развития гипогликемии в 1–3-и сутки неонатального периода оказались неудовлетворительный контроль СД в течение беременности, антенатально выявленная диабетическая фетопатия и утолщение поджелудочной железы плода. Сохраняющаяся к 3-м суткам жизни гипогликемия, свидетельствует о сохранности функции поджелудочной железы новорожденного. Однако, при этом, нарушена чувствительность ее рецепторов к уровню гликемии и регуляция её функции. Уровень гликемии новорожденного в 1-е сутки жизни не зависит от метода родоразрешения.

Автором предложена шкала степени тяжести диабетической фетопатии, чувствительность которой составляет 95,5%.

В заключении автор обсуждает формирование диабетической фетопатии, оценку степени её выраженности. Лысенко Сергей Николаевич обосновывает применение предложенной шкалы степени тяжести диабетической фетопатии, которая представляет теоретический и практический интерес.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждают достоверность результатов и делают обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 23 опубликованных работах, из которых 10 работ в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, получено 2 патента РФ на изобретение, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

**Замечания и вопросы по диссертационной работе.** Принципиальных замечаний по работе нет.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Лысенко Сергея Николаевича на тему «Особенности формирования диабетической фетопатии: диагностика и оптимизация акушерской тактики» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема акушерства и гинекологии — совершенствование антенатальной диагностики диабетической фетопатии и оптимизация акушерской тактики у беременных с различными типами сахарного диабета, что имеет важное научно-практическое значение для акушерства.



Диссертационная работа Лысенко Сергея Николаевича 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), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры акушерства, гинекологии  
и перинатологии лечебного факультета  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский Университет)  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность: 14.01.01 – Акушерство  
и гинекология)

Игнатко Ирина Владимировна

Подпись чл.-корр. РАН, д.м.н.  
Ученый секретарь ФГАОУ ВС  
государственный медицинский  
им. И. М. Сеченова Минздрава  
(Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, прс

119992, г. Москва, ул. Трубецкая  
Телефон: 8(495) 248-05-53;  
E-mail: [nomma@gmail.com](mailto:nomma@gmail.com)

« 14 » августа 2019 г.