

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Андреевой Елены Николаевны 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

Тема диссертационного исследования Лысенко Сергея Николаевича не теряет **актуальность** и в настоящее время. Проблема сахарного диабета и беременности находится в центре внимания акушеров, эндокринологов и неонатологов, так как эта патология связана с большим числом акушерских осложнений, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью и неблагоприятными последствиями для здоровья матери и ребенка. Число родов у женщин с сахарным диабетом из года в год возрастает, составляя 0,1–0,3% от общего числа. Гестационный сахарный диабет осложняет от 2 до 12% беременностей. Проблема сахарного диабета при беременности находится в центре внимания акушеров, эндокринологов и неонатологов, так как эта патология связана с большим числом акушерских осложнений, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, и неблагоприятными последствиями для здоровья матери и ребенка. В раннем неонатальном периоде примерно у 5% детей развивается респираторный дистресс-синдром в результате ингибирующего воздействия гиперинсулиемии на созревание легочного сурфактанта и угнетение синтеза лецитина. Высокая частота применения ИВЛ в раннем неонатальном периоде в свою очередь повышает заболеваемость в детском и подростковом возрасте.

Диабетическая фетопатия – характерный симптомокомплекс у плода от беременных с сахарным диабетом. Частота диабетической фетопатии при всех

формах колеблется от 49% до 60%. J. Pedersen еще в 1952 г. высказал предположение, что ДФ связана с гиперсекрецией инсулина гипертрофированными клетками поджелудочной железы плода, возникающими в ответ на избыточное постоянное поступление к плоду глюкозы. Симптомокомплекс ДФ не только включает в себя характерные внешние фенотипические признаки и замедленное развитие функциональных систем плода и новорожденного, но и может проявляться в диспропорциональном строении некоторых внутренних органов.

Достижения современной акушерской науки (критерии диагностики и улучшение акушерской тактики) дали возможность кардинально снизить перинатальную заболеваемость, смертность, материнские осложнения при беременности, осложнения в родах и послеродовом периоде.

Это делает диагностику гипергликемии во время беременности крайне актуальной и необходимой.

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 неблагоприятных исходов. До настоящего времени спорными остаются вопросы о сроках возникновения первых, доступных УЗ верификации признаков ДФ, взаимосвязи степени их выраженности и состоянием новорожденного и характером течения беременности и сахарного диабета у матери. Не до конца определены критерии тяжести ДФ, и их значимость, влияние различных типов СД у матери на состояние гемодинамики и ряда эндокринных систем плода. Поэтому, несмотря на большое количество работ, посвященных данному вопросу, проблема диагностики диабетической фетопатии продолжает оставаться актуальной и недостаточно разработанной.

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 адекватным дизайном исследования, современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы.

Достоверность полученных результатов достигнута за счет адекватного объема клинического материала (обследовано 668 беременных и их новорождённые, 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 статистической значимости полученных результатов достигнута за счет математической 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. Предложена градация степеней тяжести диабетической фетопатии и усовершенствована тактика ведения беременных с сахарным диабетом. Определено клиническое значение ультразвукового исследования поджелудочной железы плода, установлена взаимосвязь её состояния и наличия неонатальной гипогликемии. Определено значение антенатального ультразвукового исследования надпочечников плода для диагностики диабетической фетопатии и оценки его зрелости. 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 интегральный показатель упругости сосудистой стенки, который можно оценивать у плода антенатально при ультразвуковой диагностике. Проведен анализ внутрисердечной гемодинамики у плодов, имевших кардиомегалию по данным антенатального УЗИ. Для оценки особенностей сердечной деятельности плодов с ДФ и прогнозирования аритмогенной готовности миокарда при выявленной 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 фетопатии и усовершенствована тактика ведения беременных с сахарным диабетом. Определено клиническое значение ультразвукового исследования поджелудочной железы плода, установлена взаимосвязь её состояния и наличия 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 интегральный показатель упругости сосудистой стенки, который можно оценивать у плода антенатально при ультразвуковой диагностике.

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 анали-

зировать материал, выбрать главное направление. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

Глава 2 посвящена характеристике обследованных женщин и методам исследования. Следует отметить, что выбранные методики современные.

Глава 3 «Клинические и акушерские особенности беременных с сахарным диабетом» базируется на изучении 668 историй болезни беременных с сахарным диабетом и без него. 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 и без него. Показано, что в группе беременных с сахарным диабетом ожирение встречалось чаще, чем в контрольной группе. Ожирение 3 степени встречалось в 18 раз чаще, ожирение 2 степени в 5 раз чаще. Избыточная масса тела беременной является одним из предрасполагающих факторов развития диабетической фетопатии. У пациенток основной группы значительно чаще встречалось осложнённое течение беременности во II и III триместре – преэклампсия более чем в 2 раза 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. Больше половины беременных с сахарным диабетом родоразрешены путём планового кесарева сечения (80,5%). Основными показаниями к которому у беременных основной группы явились осложнения СД и преэклампсия. Уровень гликированного гемоглобина служит диагностическим критерием успешности коррекции СД и может быть использован для прогноза возникновения и развития ДФ у беременных с СД. Уровень ПЛ отражает степень развития плацентарной недостаточности. С увеличением массы плаценты увеличивается уровень ПЛ.

Повышение его концентрации является патогенетической основой формирования ДФ у беременных с СД. Повышение реактивности миокарда плода по данным КТГ при отсутствии ишемических нарушений в нем, оценённым по нормальным параметрам краткосрочной вариабельности 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.

Несомненный интерес представляет глава 5 «Диагностика диабетической фетопатии». Этот раздел диссертации показал, что наиболее специфичным признаком диабетической фетопатии является асимметричность телосложения плода. Наиболее полно это 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. Специфичным признаком диабетической фетопатии как при макросомии, так и без неё является асимметрия его телосложения 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 области 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 патогномич-

ный 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 при кардиомегалии у плодов группы контроля увеличивается вариабельность и количество акцелераций при этом частота высоких эпизодов снижается. У плодов с ДФ при кардиомегалии количество акцелераций снижается, но 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 новорождённого. Однако, при этом, нарушена чувствительность ее рецепторов к уровню гликемии и регуляция её функции. Уровень гликемии новорождённого в 1-е сутки жизни не зависит от метода родоразрешения.

Автором предложена шкала степени тяжести диабетической фетопатии. Чувствительность представленной шкалы 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 Миннауки и высшего образования России, имеется 2 патента РФ на изобретение, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Замечаний по данной работе нет.

Отмеченные недостатки не умаляют научной и практической ценности диссертационного исследования, не снижают его актуальности.

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 — совершенствование альтернативной диагностики диабетической фетопатии и оптимизация акушерской тактики у беременных с различными типами сахарного диабета, что имеет важное научно-практическое значение для практического здравоохранения. Диссертационная 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), 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:

и.о. заместителя директора – Директор института
репродуктивной медицины Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр эндокр
Минздрава России
доктор медицинских наук, проф.
(специальность: 14.01.01 – Акуш
и гинекология)

Подпись д.м.н., проф. Андреева

Ученый секретарь ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр
эндокринологии» Минздрава
России, доктор медицинских н

117036, г. Москва, ул. Дмитрия
Телефон: 8(499)126-75-44;
e-mail: gynec@endocrincenter.ru

12.08.19