

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сичинава Лали Григорьевны 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

Актуальность темы диссертационной работы Лысенко Сергея Николаевича связана с тем, что происходит неуклонный рост количества больных сахарным диабетом в мире и, соответственно, ростом беременных женщин с сахарным диабетом.

Частота нарушений развития плода при отсутствии лечения гестационного сахарного диабета приближается к 100%, что приводит к высокой перинатальной смертности. Беременность с сахарным диабетом I типа протекает на фоне хронической плацентарной недостаточности. При этом в 68% наблюдений она формируется в конце I и на протяжении II триместров беременности, а у 32% беременных в начале и середине I триместра беременности, т.е. плацентарная недостаточность является первичной.

Считается, что плод от матерей, с сахарным диабетом, даже при удовлетворительном контроле заболевания, всегда имеет риск развития диабетической фетопатии. У новорожденных с признаками диабетической фетопатии часто наблюдается висцеромегалия: кардиомегалия за счет избыточного отложения гликогена в миокарде и миокардиодистрофии; гепато-, спленомегалия из-за большей массы цитоплазмы и большего количества очагов кроветворения, при этом длина трубчатых костей либо соответствует гестационному сроку, либо отстает от гестационных норм (диспропорциональное телосложение, ассиметричная макросомия).

В раннем интранатальном периоде примерно у 5% детей развивается респираторный дистресс-синдром в результате ингибирующего воздействия гиперинсулинемии на созревание легочного сурфактанта и угнетение синтеза лецитина.

В 2001 г. С. Hales и D. Barker сформулировали понятие о «фетальном программировании», которое в дальнейшем было преобразовано в термин «метаболическая память». В настоящее время известно, что потомство матерей с гестационным сахарным диабетом имеют 5-кратный риск развития нарушенной толерантности к глюкозе по сравнению с потомством матерей в популяции. Крупные размеры плода и его диспропорциональное телосложение приводят к высокой частоте родового травматизма. Перинатальная смертность при этой патологии, в целом, в 5 раз выше, чем в популяции.

До настоящего времени спорными остаются вопросы о сроках возникновения ранних, доступных ультразвуковой верификации признаков диабетической фетопатии, взаимосвязи степени их выраженности, состоянием новорожденного, и характером течения беременности и сахарного диабета у матери. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует об отсутствии системного подхода к диагностике патологических изменений у плода при беременности на фоне сахарного диабета. Не до конца определены критерии тяжести диабетической фетопатии, и их значимость, влияние различных типов сахарного диабета у матери на состояние гемодинамики и ряда эндокринных систем плода.

В связи с вышеизложенным, представленная диссертационная работа крайне актуальна, а ее реализация внесет существенный вклад, как в науку, так и в практическое здравоохранение.

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

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе Лысенко Сергея Николаевича обоснованы современными методиками исследования. Объем клинического материала достаточный, количество анализируемых показателей, обеспечивают статистическую значимость положений, изложенных в работе. Проведенный анализ полученных результатов и выводы логично обоснованы результатами исследования.

Достоверность полученных результатов достигнута за счет оценки более 200 клинических, лабораторных, инструментальных и ультразвуковых показателей у 668 беременных и их новорождённых. В методиках исследования использована УЗ-аппаратура экспертного класса и современное лабораторно-диагностическое оборудование. Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет статистической обработки материала с использованием параметрических и непараметрических критериев, что позволило автору получить аргументированные данные.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации.

Научная новизна исследования

Научная новизна данной работы заключается в том, что в работе систематизирован подход к диагностике диабетической фетопатии, ее ультразвуковые признаки выделены в группы. Выявлены новые дополнительные ультразвуковые и доплерометрические критерии диабетической фетопатии. Автором предложена собственная система оценки степени тяжести диабетической фетопатии и, исходя из этого предложен алгоритм ведения беременных с сахарным диабетом. Впервые проведена оценка состояния лопаток плода и их значение для диагностики диабетической фетопатии. Определено клиническое значение ультразвукового исследования поджелудочной железы плода,

для прогноза неонатальной гипогликемии. Уточнено значение ультразвукового исследования надпочечников плода для диагностики диабетической фетопатии и оценки зрелости плода. Определены диагностические признаки диабетической кардиомиопатии плода и особенности центральной гемодинамики у плодов у беременных с сахарным диабетом. Уточнены особенности периферической гемодинамики у плодов с диабетической фетопатией. Впервые диссертантом предложен интегральный показатель упругости сосудистой стенки, который можно использовать у плода антенатально при доплеровском исследовании сосудов матери и плода. Впервые дана оценка объемных показателей гемодинамики плода для диагностики диабетической фетопатии. В исследовании проведен анализ внутрисердечной гемодинамики у плодов с кардиомегалией по данным антенатального УЗИ. Для оценки особенностей сердечной деятельности плодов с диабетической фетопатией и прогнозирования аритмогенной готовности миокарда при выявленной кардиомиопатии использовалась кардиотокография (КТГ) с автоматическим анализом показателей.

Получены патенты на изобретения по оценке зрелости плода и значению антенатальной диагностики состояния поджелудочной железы для прогнозирования ранней неонатальной гипогликемии.

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 практическое здравоохранение. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения проблемы диагностики диабетической фетопатии и снижения перинатальной заболеваемости и смертности. В результате проведенного диссертационного исследования на основе ультразвукового и доплерометрического исследований определены патогенетические механизмы формирования диабетической кардиомиопатии. Описаны особенности центральной и периферической гемодинамики плода с диабетической фетопатией.

тацией. Это позволяет провести своевременное лечение плацентарной недостаточности и коррекцию терапии сахарного диабета у беременных для улучшения перинатальных исходов. Достоинством работы является выявление критериев изменений поджелудочной железы плода для прогноза такого грозного осложнения как ранней неонатальной гипогликемии.

Практическому здравоохранению предложена система оценки степени тяжести диабетической фетопатии на основании оценки её ультразвуковых и доплерометрических критериев, что позволяет провести своевременную коррекцию гликемии путем назначения инсулинотерапии. Своевременная диагностика диабетической фетопатии и коррекция гликемии у беременных с сахарным диабетом позволяет улучшить 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 путем совершенствования антенатальной диагностики диабетической фетопатии и оптимизации акушерской тактики у беременных с различными типами сахарного диабета.

Восемь задач соответствуют выбранной автором цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Выявлены новые дополнительные ультразвуковые и доплерометрические критерии диагностики диабетической фетопатии. Предложена градация степеней тяжести диабетической фетопатии и усовершенствована тактика ведения беременных с сахарным диабетом. Впервые определено клиническое значение ультразвукового исследования поджелудочной железы плода для прогноза

неонатальной гипогликемии. Определены наиболее значимые признаки диабетической кардиомиопатии и особенности центральной 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 (глава 1) соответствует теме диссертации. 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. Следует отметить, что выбранные методики современны.

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 критически оценивает значение различных факторов риска развития диабетической фетопатии (возраст, экстрагенитальная и генитальная патология, паритет, особенности гормонального статуса беременной). Автором представлены особенности течения беременности и родов у пациенток с сахарным диабетом. Указано на значение избыточной массы тела матери как фактора риска фетопатии. Ожирение 3 степени встречалось в 18 раз чаще, ожирение 2 степени в 5 раз чаще у беременных с сахарным диабетом (СД). У пациенток основной группы значительно чаще наблюдалось осложнённое течение беременности во 2 и 3 триместре – преэклампсия более чем в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой, артериальная гипертензия в 6 раз чаще, фетоплацентарная недостаточность и задержка внутри-

утробного роста плода – в 1,5 раза чаще, чем в группе контроля. 80,5% беременных с сахарным диабетом родоразрешены путём планового кесарева сечения, 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 диабетической фетопатии у беременных с СД. Уровень плацентарного лактогена отражает степень развития плацентарной недостаточности. Повышение его концентрации является патогенетической основой формирования диабетической фетопатии у беременных с СД. Повышение реактивности миокарда плода по данным КТГ при отсутствии ишемических нарушений в нем, при изменении краткосрочной вариабельности может служить косвенным признаком формирования диабетической кардиомиопатии при ДФ.

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

Наибольший интерес представляет глава 5 «Диагностика диабетической фетопатии». Этот раздел диссертации описывает специфичные признаки диабетической фетопатии. Диссертант сгруппировал признаки диабетической фетопатии. Асимметричность телосложения плода является одним из скрининговых критериев, что можно определить при помощи коэффициентов пропорциональности ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ. У плодов с диабетической фетопатией снижение их происходит уже с 22–24 недель. При СД у матери и формировании ДФ плоды с предполагаемой массой менее 25П имеют такую же форму асимметрии телосложения, как и плоды с макросомией, несмотря на маленькую массу тела.

Автор выявил основные фенотипические признаки диабетической фетопатии, которыми являются увеличение ширины лопатки, толщины подкожной

клетчатки в области шеи, живота и, в меньшей степени, теменной области головы. Наиболее значимыми висцеральными признаками для диагностики ДФ являются гепатомегалия 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 ДФ и кардиомегалии. Кроме того, при кардиомегалии как в группе контроля, так и в группе СД происходит дилатация ЛЖ, статистически значимая при ДФ.

Характерными КТГ-показателями при кардиомегалии у плодов группы контроля являются увеличение вариабельности и количества акцелераций при снижении частоты высоких эпизодов. У плодов с диабетической фетопатией при кардиомегалии количество акцелераций увеличивается при увеличении сократимости МЖП, что может указывать на аритмогенную готовность миокарда плода с ДФ и формировании диабетической кардиомиопатии.

Автор впервые показал, что 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.

В работе показано, что специфическим морфологическим признаком состояния последа при СД у матери является незрелость ворсинчатого дерева с межворсинковым отложением фибриноида. Показано, что диссоциированное созревание плаценты относится к патологическому варианту.

В главе 5 также проведена оценка связи ультразвуковых данных и состояния новорожденного. Наиболее значимыми 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 сохранении функ-

ции поджелудочной железы новорождённого при нарушении чувствительности её рецепторов к уровню гликемии. Уровень гликемии новорождённого в 1-е сутки жизни не зависит от метода родоразрешения.

Автором предложена шкала степени тяжести диабетической фетопатии, чувствительность которой составила 95,5%. Лысенко Сергей Николаевич обосновывает применение предложенной шкалы, которая представляет теоретический и практический интерес.

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, имеется 2 патента РФ на изобретение, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной 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 завершённой 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 и гинекологии.

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:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: 14.01.01 – Акушерство
и гинекология)

Сичинава Лали Григорьевна

Подпись д.м.н., профессора Сич
Ученый ФГБОУ ВО «Российский
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирого
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

117869, г. Москва, ул. Островит
Телефон: 8(495)434-14-22
E-mail: rsms@rsms.ru

«15» августа 2019 г.