

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сичинава Лали Григорьевны на диссертационную работу Костюкова Кирилла Витальевича на тему «Монохориальная многоплодная беременность: патогенез, диагностика осложнений и тактика лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

### Актуальность исследования

Проблема многоплодной беременности остаётся одной из самых актуальных в современном акушерстве и перинатологии в связи с её высокой частотой во всем мире и многочисленными осложнениями для матери, плодов и новорожденных. Исследования, посвященные данной проблеме, позволяют расценивать многоплодную беременность как фактор высокого риска неблагоприятных исходов для матери и плодов – от 2-х до 10-ти кратного увеличения частоты преждевременных родов, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, анемии, задержки роста плода, антенатальной гибели плода и, как результат этого, - более высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности по сравнению с одноплодной беременностью. В связи с этим многоплодная беременность ставит перед акушерами и перинатологами важные вопросы, относящиеся к ante- и интранатальному ведению этой группы пациенток высокого риска.

Известно, что исходы многоплодной беременности определяются типом хориальности, а не зиготностью. На сегодняшний день доказано, что монохориальный тип плацентации, наряду с недоношенностью, относится к факторам высокого риска осложнений как для матери, так и плодов. Монохориальные двойни составляют примерно 0,7% от всех беременностей. Перинатальная смертность при монохориальной двойне в 3-4 раза превышает таковую при дихориальной, частота преждевременных родов почти в 2 раза



выше при монохориальном типе плацентации. Именно при монохориальном типе плацентации в 20-25% случаев могут развиваться такие специфические осложнения многоплодной беременности, как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), синдром анемии-полицитемии (САП) и синдром обратной артериальной перфузии (СОАП), при которых перинатальная смертность без лечения достигает 60-100%. Несмотря на то, что диагностические критерии, лечение и перинатальные исходы при специфических осложнениях монохориальной многоплодной беременности достаточно хорошо освещены в литературе, остается немало нерешенных вопросов. Так недостаточно внимания уделяется монохориальным беременностям осложненным дискордантным ростом близнецов. Не разработаны четкие предикторы ряда специфических осложнений. Открытыми остаются вопросы, касающиеся выбора оптимальной лечебной тактики при I стадии фето-фетального трансфузионного синдрома, а также тактики ведения беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии.

Все вышесказанное побудило автора диссертации к тщательному изучению течения монохориальной многоплодной беременности и неонатального периода как в норме, так при специфических осложнениях, выявлению наиболее точных ранних эхографических маркёров осложнений, разработке четких критериев определения оптимальной тактики ведения беременности, своевременному решению вопроса о целесообразности и объёме внутриутробного оперативного лечения, что подчеркивает актуальность выбранной темы исследования и востребованность научно-практических задач, сформулированных в диссертационной работе Костюкова К.В.



## Обоснованность и достоверность полученных данных

Научные положения и выводы диссертации основаны на результатах анализа данных клинического исследования, проведенного в 2012-2019 гг на базе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Исследуемую выборку составили 409 женщин с монохориальной многоплодной беременностью и 624 новорожденных, что является достаточным для проведения статистического анализа и получения репрезентативных результатов. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия специфических осложнений монохориального многоплодия: ФФТС, ССЗРП, САП и СОАП. В группах проводилась оценка течения антенатального и неонатального периодов.

Для уточнения ранних маркёров специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности были сформированы четыре группы в зависимости от исхода беременности. У всех пациентов проводился стандартный скрининг первого триместра беременности, включающий оценку копчико-теменного размера плодов, толщины воротникового пространства, кровотока в венозном протоке и других эхографических маркёров. Проведенный Рос-анализ с построением кривых и вычислением чувствительности и специфичности данных маркёров в прогнозировании осложнений показал возможность предикции ФФТС на основании ТВП, ее дискордантности, ССЗРП на основании дискордантности КТР и окружности живота плодов.

Для изучения особенностей роста плодов при разном типе плацентации были сформированы две группы: в первую группу вошли 128 пациенток с неосложненной монохориальной диамниотической двойней, во вторую - 450 пациенток с дихориальной. В результате проведенного исследования были разработаны нормативные шкалы и процентильные таблицы роста плодов при разном типе плацентации, что, несомненно, будет способствовать более правильной оценке внутриутробного роста плодов при ДХ И МХ двойне и точнее определять степень выраженности дискордантного роста плодов.



Для оценки перинатальных исходов монохориальной многоплодной беременности осложнённой синдромом селективной задержки роста плода были сформированы три группы в зависимости от типа кровотока в артериях пуповины. Проведенные диссертантом исследования подтвердили, что главенствующую роль в развитии селективной задержки роста плода при МХ двойне играют плацентарная дискордантность и уменьшение общего числа анастомозов.

Группа беременных с ФФТС была разделена на подгруппы в зависимости от метода внутриутробного лечения - фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов и амниоредукции. Очень важно, что анализ послеоперационных осложнений фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов включал изучение частоты и структуры не только ранних осложнений, возникающих в первые 7 суток после операции, но и поздних – через 7 суток после внутриутробной коррекции.

Заслуживает внимания изучение состояния сердечно-сосудистой системы плода и новорождённого при ФФТС, которое включало как антенатальную, так и постнатальную диагностику кардиомиопатии.

Результаты исследования проанализированы автором с использованием современных адекватных методов статистики. Обработка данных выполнена в соответствии с необходимыми требованиями ВАК России, что обеспечивает достоверность полученных результатов и сформулированных выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, поставленным в диссертации, и логически вытекают из полученных данных.

### **Научная новизна работы**

На достаточном клиническом материале автором было установлено, что наличие специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности значительно повышает риск развития перинатальных осложнений в 35 раз, заболеваемости новорожденных в 10 и смертности



более чем в 20, по сравнению с нормально протекающей монохориальной двойней.

В ходе исследования определена роль таких эхографических маркёров первого триместра как толщина воротникового пространства, копчико-теменной размер и окружность живота плода в прогнозировании фето-фетального трансфузионного синдрома, неразвивающейся беременности и синдрома селективной задержки роста плода.

Разработка нормативных шкал и процентильных таблиц предполагаемого веса плодов при различных типах плацентации позволила установить, что средний вес плодов при дихориальной двойне больше по сравнению с монохориальной, начиная с 30 недель беременности, что крайне важно для ранней диагностики синдрома селективной задержки роста.

Подробно изучено влияние фето-фетального трансфузионного синдрома на сердечно-сосудистую систему плода. Установлено, что частота кардиомиопатии плода-реципиента в среднем составляет 54,8% и увеличивается по мере прогрессирования ФФТС. Наличие кардиомиопатии увеличивает риск гибели плода-реципиента в 4,7 раза, и сохраняется у 25,4% новорожденных, перенёсших внутриутробную коррекцию синдрома, а у 11,9% из них приводит к стенозу легочной артерии.

Автором были дополнены уже имеющиеся знания о том, что фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты позволяет более чем в 2 раза снизить неонатальную заболеваемость, по сравнению с амниоредукцией.

Определены факторы риска неблагоприятного исхода оперативного лечения ФФТС в виде фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты. По данным проведенного исследования к таковым относятся: опыт хирургической бригады, расположение плаценты на передней стенке матки, индекс массы тела беременной более 25, III и IV стадии ФФТС, сочетание с ССЗРП, кардиомиопатия плода-реципиента.



Сравнение оперативной и консервативной тактик ведения монохориальной многоплодной беременности осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, позволило установить значительные преимущества внутриутробной коррекции СОАП. Оперативная тактика позволяет в 3,5 раза снизить частоту неблагоприятных исходов беременности.

### **Практическая значимость работы**

Результатом выполненной научной работы стали рекомендации, имеющие важное значение для практического здравоохранения. Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. В частности, разработана модель прогнозирования специфических осложнений монохориального многоплодия на основании оценки эхографических маркёров скрининга первого триместра беременности. На основании оценки роста плодов при неосложненной монохориальной и дихориальной двойнях, созданы нормативные таблицы и процентильные шкалы предполагаемой массы плодов в зависимости от типа плацентации. Внедрение расширенной эхокардиографии позволило изучить развитие и прогрессирование кардиомиопатии у плода-реципиента при ФФТС.

Разработанные алгоритмы комплексного ведения пациенток с монохориальной многоплодной беременностью повышают качество диагностики специфических осложнений, способствуют выбору наиболее эффективного метода лечения и, тем самым, улучшению перинатальных исходов.



## Оценка содержания работы

Диссертационная работа Костюкова К.В. изложена на 225 страницах машинописного текста, который иллюстрирован 28 таблицами и 55 рисунками, отражающими полученные результаты. Работа представлена в классическом стиле - состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В первой главе подробно проанализированы 208 современных источников литературы, в том числе 27 отечественных и 181 зарубежных авторов, посвященных различным аспектам монохориального многоплодия. Изложены основные вопросы актуальности, эпидемиологии, методов диагностики осложнений, их основные недостатки и преимущества, современные суждения о понимании проблемы и путей ее решения. Проведенный обзор литературных данных позволил в полной мере определить задачи исследования. Во второй главе дана характеристика обследованных беременных с многоплодием и методов исследования. Глава содержит детальное описание объекта исследования, методики и техники выполнения всех использованных в диссертации методов обследования. Для исследования все больные были разделены на группы. Количество наблюдений достаточно, методы исследования современны, отвечают требованиям ВАК РФ. Адекватные методы исследования и статистической обработки материала позволили на современном научном уровне и в полном объеме решить поставленные задачи и изложить их в диссертации. В третьей главе приведены результаты собственных исследований, иллюстрированные подробными таблицами и рисунками. В четвертой главе приведено обсуждение и заключение, которые обобщают материал диссертации. Изложены проблемы диссертационного исследования, содержится достаточный элемент дискуссии с приведенными литературными данными.

В диссертационной работе прослеживается комплексный подход к поднимаемой проблеме. Основные положения диссертации, выносимые на



защиту, конкретны и логично связаны с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из результатов проведенных исследований, что позволяет внедрить полученные результаты в практическое здравоохранение.

Общая оценка диссертационной работы Костюкова К.В. – положительная, принципиальные замечания отсутствуют. Однако необходимо отметить неправильную терминологическую интерпретацию характера исследований в группах наблюдений - это касается указанного в диссертационной работе ретроспективного исследования, а также отсутствие четкого суммарного количества обследованных пациенток.

По теме диссертации опубликованы 29 научных работ, из них 20 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Автореферат диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Костюкова Кирилла Витальевича «Монохориальная многоплодная беременность: патогенез, диагностика осложнений и тактика лечения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных автором исследований решена актуальная проблема – повышение эффективности диагностики и внутриутробного лечения специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности, направленная на улучшение перинатальных исходов.

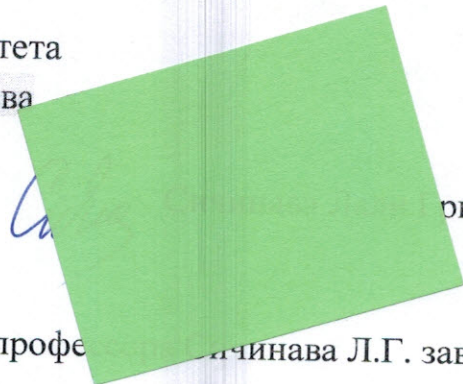
Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Костюкова Кирилла Витальевича полностью соответствует критериям пункта 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с




изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Костюков Кирилл Витальевич заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



ригорьевна


Подпись доктора медицинских наук, профессора чинава Л.Г. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



ловна

« 15 »  2020 г.



117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 тел. +7 (495) 434-84-64