

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Чечневой Марины Александровны 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

Широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий в последние десятилетия привело к увеличению частоты многоплодных беременностей. Хорошо известно, что многоплодие ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных исходов: материнская смертность при многоплодной беременности в 2,5 раза выше, а перинатальные потери – в 9–11 раз превышают таковые при одноплодной беременности. В связи с этим многоплодную беременность и роды относят к беременности высокого риска. При этом монохориальная многоплодная беременность занимает особое место. Благодаря наличию общей монохориальной плаценты возможно развитие специфических осложнений, характерных только для данного типа плацентации и сопровождающихся крайне высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов. К ним относятся фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП), синдром анемии-полицитемии (САП) и синдром обратной артериальной перфузии (СОАП). Вероятность возникновения данных осложнений беременности превышает 25%.

Широкий спектр осложнений с разнообразными клиническими проявлениями и патогенетическими механизмами, ассоциирован с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, что делает изучение данной проблемы крайне актуальной.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные специфическим осложнениям монохориальной многоплодной беременности, многие вопросы остаются открытыми. В настоящее время нет четких предикторов или маркёров позволяющих прогнозировать развитие специфических осложнений монохориального многоплодия. Нет четких рекомендаций по периодичности ультразвукового мониторинга данной беременности. Также открытыми остаются вопросы, касающиеся влияния разных типов синдрома селективной задержки роста плода на перинатальные исходы, выбора оптимальной лечебной тактики при I стадии фето-фетального трансфузионного синдрома, выбора тактики ведения беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии.

Таким образом, при специфических осложнениях монохориальной многоплодной беременности крайне актуальным является с одной стороны совершенствование диагностики, с другой - оптимизация лечебной тактики

Соответственно, диссертационная работа Костюкова Кирилла Витальевича на тему «Монохориальная многоплодная беременность: патогенез, диагностика осложнений и тактика лечения» является крайне актуальной в современном акушерстве и перинатологии. Цель исследования четко сформулирована, из цели логично вытекают задачи исследования.

Научная новизна

В представленной работе было показано, что специфические патологические состояния монохориальной многоплодной беременности значительно повышают риск развития осложнений антенатального периода (в 35 раз), заболеваемости (в 10 раз) и смертности (в 20 раз) новорожденных. Несомненным элементом научной новизны является продемонстрированное в работе отсутствие клинических факторов риска формирования осложнений монохориальной многоплодности, что диктует необходимость тщательного эхографического мониторинга.

Исследование показало, что ультразвуковые маркёры скрининга первого триместра у пациентов с монохориальной многоплодной беременностью

могут использоваться для прогнозирования развития таких специфических осложнений как ФФТС, ССЗРП и неразвивающейся беременности.

В диссертационной работе изучено влияние фето-фетального трансфузионного синдрома на сердечно-сосудистую систему плода-реципиента. Кардиомиопатия плода-реципиента выявляется в половине всех случаев ФФТС, а её частота увеличивается по мере прогрессирования синдрома. Изменения сердечно-сосудистой системы повышают риск гибели плода-реципиента в 4,7 раза, сохраняются у четверти новорожденных и у 11,9% из них приводят к врожденным порокам сердца (стеноз легочной артерии).

Диссертантом были дополнены уже имеющиеся знания о том, что фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты имеет преимущества над амниоредукцией, она позволяет более чем в 2 раза снизить неонатальную заболеваемость.

В исследовании проанализированы осложнения фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС и выявлены факторы риска их развития. К ним относятся: III и IV стадии ФФТС, сочетание с синдромом селективной задержки роста, кардиомиопатия плода реципиента, расположение плаценты на передней стенке матки, индекс массы тела беременной более 25, опыт хирургической бригады.

В работе убедительно показано, что оперативная тактика при синдроме обратной артериальной перфузии имеет преимущества над консервативной - внутриутробная коррекция синдрома позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов беременности в 3,5 раза (с 52,9% при консервативном ведении до 15,2% при коагуляции сосудов плода с акардией).

Практическая значимость

На основании результатов исследования разработаны и внедрены в клиническую практику рекомендации, способствующие улучшению перинатальных исходов, снижению частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Разработанные алгоритмы ведения монохориальной

многоплодной беременности при различных осложнениях создают условия для своевременной и оптимальной внутриутробной их коррекции.

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.

По материалам диссертации опубликовано 29 работ, из которых 20 публикаций – в рецензируемых научных изданиях ВАК России. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научно-практических конференциях.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Диссертационная работа Костюкова К.В. основана на результатах анализа данных клинического материала, собранного в период 2012-2019гг в отделениях ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Объём исследуемой выборки, составили 409 женщин с монохориальной многоплодной беременностью и 624 новорожденных, что является достаточным для получения достоверных данных.

Использованные в работе методы обследования современны и достаточны для получения результатов исследования, заявленных в задачах. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается объёмом исследований и использованием значительного количества диагностических методов. Выводы логически вытекают из полученных данных.

Анализ результатов проведен с применением современных адекватных статистических методов обработки полученных результатов. Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с необходимыми требованиями и обеспечивает достоверность результатов и сформулированных выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, приведенным в диссертации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с предъявляемыми требованиями, состоит из введения, четырёх глав (обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, их обсуждения и заключения), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 225 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 55 рисунками. Работа написана грамотным литературным языком - прослеживается комплексный, профессиональный подход к поднимаемой проблеме. Исследование выполнено на достаточном объёме выборки, в связи с чем статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и её апробация, отражен личный вклад автора. Первая глава посвящена обзору литературных данных, касающихся специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности. Использовано 208 источников литературы, в том числе 27 работ на русском языке и 181 работа на английском языке. Глава дает полное представление о состоянии проблемы в настоящее время.

Во второй главе дана клиническая характеристика обследованных женщин, представлен план и объём обследования, описаны общие и специальные методы исследования. Достоинство главы - очень качественные и показательные иллюстрации, полностью соответствующие представленному тексту. Работа выполнена с применением современных общеклинических, клинко-лабораторных и инструментальных методов. Дизайн исследования, представленный во второй главе, достаточно сложен. Несколько групп специфических осложнений, разделенные на подгруппы, с анализом по множеству показателей. Для более легкого восприятия и

наглядности, возможно, следовало представить дизайн в графическом изображении.

В третьей главе: «Перинатальные исходы при нормальном течении монохориальной многоплодной беременности и её специфических осложнениях» проведен подробный анализ данных исследуемых групп пациентов. Проведена оценка клинико-анамнестических характеристик, в частности возрастных и росто-весовых параметров, гинекологических заболеваний, репродуктивного анамнеза. Также детально представлены характеристика течения беременности, её исход, течение неонатального периода. Одним из важных выводов и элементов новизны в 3 глава служит положение об отсутствии установленных клинических факторов риска формирования осложнений монохориальной многоплодной беременности- возраст матери, паритет и наличие соматической патологии не играют роли в развитии ФФТС, САП или СОАП, соответственно только тщательный эхографический мониторинг может дать ответ на вопрос- есть ли признаки аномальной функции единой плаценты при многоплодии.

Несомненно, поиск ранних предикторов осложнений монохориальной многоплодной беременности- чрезвычайно важный вопрос. Однако, зная этапы и сроки формирования плацентарного кровотока, можно сказать о том, что проявление осложнений в сроке 1 скрининга не будет показательным во всех клинических наблюдениях. Дискордантность ТВП 0.6мм у эмбрионов из двойни может быть диагностирована только на приборе экспертного класса при проведении исследования специалистом экспертного уровня, по видимому, данный признак останется в сфер научных исследований, а не практического применения. Более значимой представляется дискордантность КТР и окружности живота для предикции ССЗРП.

В разделе представлены перцентильные шкалы роста плодов из двойни. Это очень важный практический результат работы, очень нужный инструмент для ежедневной деятельности врача ультразвуковой диагностики. Хотелось бы видеть не только в виде перцентильных таблиц, но возможно и

электронных калькуляторов, пригодных для повседневного использования. Сравнение медиан предполагаемого веса плодов при разных типах плацентации не обнаружило четкой закономерности до 30 недель беременности и однозначно и достоверно свидетельствует, что монохориальная двойня и при отсутствии осложнений растет медленнее.

Проведено исследование влияния разных типов синдрома селективной задержки роста плода на перинатальные исходы.

Установлено, что наибольшая медиана процента дискордантности предполагаемого веса встречалась при II типе ССЗРП, что представляется совершенно закономерным- появление критических показателей плодового кровотока свидетельствует о тяжести антенатальных нарушений.

Практически важной представляется оценка влияния антенатальной гибели плода с задержкой роста на сроки родоразрешения выжившего близнеца. В работе показано, что беременность в этой ситуации может быть пролонгирована от 3-4 до 12 недель. В задачи исследования не входил катамнез, хотя, бесспорно, это имело бы огромный практический интерес.

Большой интерес вызывает раздел по состоянию сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при ФФТС. Исследованы такие признаки кардиомиопатии, как гипертрофия миокарда, кардиомегалия и индекс производительности миокарда. Закономерно, что проявления кардиомиопатии встречались чаще при III и IV стадиях ФФТС. Исследование сократимости МЖП, минутного и ударного объема сердца и объемного кровотока в артерии пуповины могли бы в данном случае дать более полное представление о стадийности формирования кардиомиопатии, которая начинает формироваться у реципиента уже при 1-2 стадии ФФТС, однако, это не входило в непосредственные задачи данного исследования и может стать материалом для дальнейшего изучения.

Раздел 3.6 посвящен сравнению эффективности различных методов антенатального лечения ФФТС и тактики ведения беременности, осложненной СОАП.

Автором предложено разделение подгрупп по примененной методике лечения. В то же время описано, что в подгруппе лазерной коагуляции наиболее часто встречалась вторая стадия, амниоредукции - первая, а естественного течения ФФТС - четвёртая и пятая стадии, а также различался срок диагностики осложнения. На мой взгляд, в данном разделе не хватает подраздела о принципе выбора тактики ведения и методики лечения, то есть группа естественного течения беременности состояла из пациенток с ранним началом, быстрым прогрессированием и поздним выявлением ФФТС. В практическом плане был бы очень уместным анализ диагностических ошибок - почему пациентки были так поздно направлены на консультацию соответствующих специалистов.

Несомненная научная новизна работы - оценка влияния обучения на результаты оперативного лечения ФФТС и частоту послеоперационных осложнений.

Основной практический итог всей работы - алгоритмы ведения монохориальной многоплодной беременности, представленные в главе 3.8.

Анализ результатов исследования проведён с применением современных статистических методов. Для каждого параметра применены наиболее подходящие статистические методы обработки, позволяющие с высокой степенью точности описать полученные закономерности. Всё это позволило автору поэтапно обосновать результаты исследования и конкретизировать их в виде выводов и научно обоснованных рекомендаций.

В обсуждении подробно представлены и сопоставлены с данными других авторов основные результаты исследования. В заключительной части работы отображены выводы и практические рекомендации, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, принципиальных замечаний не имеет.

Общая оценка диссертационной работы Костюкова К.В. - положительная. Возникшие во время знакомства с работой замечания

относятся скорее не к сути проделанной работы, а к перспективам дальнейшего изучения проблемы. Вопросы по диссертационной работе имеют абсолютно прикладное значение и не уменьшают значимости диссертационного исследования.

Вопрос 1: Самым распространенным способом родоразрешения в изучаемой когорте было кесарево сечение 72,1% (295). Его частота в контрольной группе (76%) и группах специфических осложнений (70,9%) статистически не различалась, $p=0,37$. При этом частота оперативного родоразрешения при ФФТС (60,8%) и СОАП (56%) была ниже, чем при САП (100%) и ССЗРП (91,7%).

Чем определялся выбор метода родоразрешения? Что служило показанием к родоразрешению через естественные родовые пути?

Вопрос 2. Статистически значимой разницы срока антенатальной гибели в зависимости от типа ССЗРП выявлено не было: I тип – 29,6 недель, II – 28,2 и III – 29,4, $p=0,39$. То есть наибольший риск антенатальной гибели при ССЗРП возникает в сроке 28-29 недель.

Влияет ли этот установленный факт на частоту ультразвукового мониторинга в настоящее время?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Костюкова Кирилла Витальевича на тему: «Монохориальная многоплодная беременность: патогенез, диагностика осложнений и тактика лечения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной проблемы в акушерстве и перинатологии – повышение эффективности диагностики и внутриутробного лечения специфических осложнений монохориальной многоплодной беременности.

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 диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор Костюков Кирилл Витальевич заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Руководитель отделения
ультразвуковой диагностики
государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
Московской области
«Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук



Александровна

Подпись доктора медицинских наук, Ч. А. заверяю:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО
МОНИИАГ, д.м.н.



Ирина Георгиевна

«21» 12 2020 г.

101100 г. Москва ул. Покровка 80-80