

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессор кафедры медицинской биохимии и биофизики Уральского Федерального Университета, заведующего отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ "НИИ охраны материнства и младенчества" Минздрава России Косовцовой Натальи Владимировны на диссертацию Сакало Виктории Анатольевны на тему: «Прогнозирование, диагностика и лечение фето-фетального трансфузионного синдрома при монохориальной многоплодной беременности», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология»

Актуальность темы исследования

Проблема многоплодной беременности остается одной из самых актуальных в современном акушерстве, ввиду развития многочисленных осложнений, как для матери, так и для плодов. Наиболее неблагоприятной принято считать монохориальную многоплодную беременность.

Уникальная ангиоархитектоника монохориальной плаценты способствует развитию специфических осложнений. Фето-фетальный трансфузионный синдром развивается в 10-15% случаев, в результате сброса крови от одного плода другому. При отсутствии лечения перинатальная смертность может достигать 95-100%. Современные методы диагностики и лечения данной патологии привели к увеличению выживаемости плодов, при этом заболеваемость новорожденных осталась крайне высокой. Несмотря на то, что диагностические критерии, лечение и перинатальные исходы при ФФТС достаточно хорошо освещены в литературе, остается немало нерешенных вопросов. Не описаны четкие предикторы формирования сердечно-сосудистой патологии плодов. Открытыми остаются вопросы,

касающиеся выбора оптимальной тактики лечения I стадии фето-фетального трансфузионного синдрома.

Все вышесказанное побудило автора диссертации к тщательному изучению монохориальной многоплодной беременности и неонатального периода, как в норме, так и при ФФТС, поиску предикторов сердечно-сосудистых осложнений, а также сравнению различных методов оперативного лечения.

Диссертационная работа Сакало Виктории Анатольевны на тему: «Прогнозирование, диагностика и лечение фето-фетального трансфузионного синдрома при монохориальной многоплодной беременности» является актуальной в современном акушерстве.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной работе было показано, что фето-фетальный трансфузионный синдром значительно повышает риск развития осложнений антенатального периода, заболеваемости и смертности новорожденных. Проведен анализ наиболее часто диагностируемой патологии как для плода-донора, так для плода-реципиента. Диссертантом было продемонстрировано, что у новорожденных-реципиентов наиболее часто диагностируется стеноз легочной артерии, а у новорожденных-реципиентов – патология аорты.

В диссертационной работе автором было выявлено, что кардиомиопатия выявляется в 70% случаев, а ее частота увеличивается по мере прогрессирования синдрома, и диагностируется даже при I стадии ФФТС.

Несомненным элементом научной новизны является продемонстрированные в работе спектр органических кислот, а также концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида в околоплодных водах, которые отражают тяжесть

кардиомиопатии плода-реципиента и могут указывать на формирование врожденных пороков сердца.

В работе определены факторы риска антенатальной гибели плодов после проведения оперативного лечения ФФТС. Стратификация риска позволит достоверно информировать беременных о возможных исходах операции.

В работе проанализированы осложнения фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС, впервые в России проведено сравнение двух различных методов оперативного лечения. Показано что при выполнении коагуляции методом Соломон снижается риск развития синдрома анемии-полицитемии, без снижения общей выживаемости плодов.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

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, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом, создают условия для своевременной и оптимальной внутриутробной коррекции.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практику акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 19 работ, из которых 9 публикаций входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научно-практических конференциях

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении автор убедительно отражает актуальность изучаемой проблемы, четко формулирует цель работы и определяет конкретные задачи для ее решения.

Литературный обзор написан с использованием 125 современных источников литературы, в нем достаточно полно отражены современные научные и практические представления по вопросам ФФТС, рассмотрены патогенетические факторы, в основе которых лежат особенности ангиоархитектоники монохориальной плаценты. При этом автор отмечает, что недостаток существующей классификации стадий ФФТС Quintero заключается в том, что она не отражает патологические изменения сердечно-сосудистой системы плодов, в то время как прогрессирование кардиомиопатии плода-реципиента может регистрироваться при I стадии. Кроме того, существующие малочисленные работы, посвященные изучению метаболомного профиля околоплодных вод плода-реципиента с кардиомиопатией, а именно определение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), дают основание полагать данное направление диагностики перспективным для оценки сердечной недостаточности плода.

В главе «Материалы и методы исследования» автор подробно указал методы, которые он использовал в своей работе, в том числе с представлением качественных эхографических изображений, отражающих все аспекты пренатальной диагностики ФФТС, начиная с первого триместра беременности. Особое внимание было уделено методике эхокардиографии плода.

Дизайн исследования, представленный в данной главе, представлен несколькими этапами исследования.

При оценке клинико-анамнестических данных 260 пациенток с монохориальной многоплодной беременностью диссертантом был выявлен ряд особенностей. Так, сердечно-сосудистые заболевания значительно чаще встречались у пациенток 1 группы (с ФФТС), в сравнении со 2-й группой 9 без ФФТС) - 19,88% и 10,1% соответственно. При изучении методов наступления беременности было выявлено, что при выполнении программ ЭКО ФФТС развивался достоверно реже, чем при самопроизвольной беременности.

Особое внимание автор уделил ультразвуковым критериям диагностики кардиомиопатии плода-реципиента. Было выявлено, что патологические показатели таких параметров, как кардио-торакальный индекс, патологический кровоток в венозном протоке, пульсация вены пуповины, концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида в амниотической жидкости, свидетельствовали о более прогрессивной стадии ФФТС, что приводило к ухудшению перинатального прогноза.

В разделе, посвященном клинической характеристике новорожденных, автор подробно проанализировал структуру перинатальной заболеваемости и смертности в обеих группах, отмечая превалирование осложнений в постнатальном периоде у новорожденных из группы с ФФТС. Кроме того, было выявлено, что тяжелые поражения ЦНС, такие как внутрижелудочковое кровоизлияние III-IV степени, перивентрикулярная лейкомаляция наблюдались только у новорожденных из 1 группы.

Полученные в ходе исследования результаты имеют несомненную научную и практическую ценность. Эти результаты важны не только для выводов данной работы, но и для будущих исследований, для разработки новых методов диагностики ФФТС и профилактики осложнений.

Научное и практическое обоснование эффективности применения техники Соломон при проведении фетоскопической лазерной коагуляции нашло свое четкое отражение по результатам сравнительного анализа различных методик оперативного лечения ФФТС и постнатальных сходов. Было выявлено, что при выполнении техники Соломон снижается количество ранних и отдаленных послеоперационных осложнений. Более того, отмечено, что при выполнении техники Соломон не было выявлено ни одного случая тяжелого поражения ЦНС и сепсиса у новорожденных, а почечная недостаточность была диагностирована в 2 раза реже по сравнению с проведенной селективной лазерной коагуляцией.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, высказать мнение о научной работе соискателя в целом

В целом, диссертационная работа Сакало Виктории Анатольевны, представляет собой самостоятельно выполненное, логически завершенное научное исследование, имеющей несомненное научное и практическое значение. Диссертация и автореферат выполнены и оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ. Диссертационная работа написана грамотным литературным языком.

Замечания, выявленные при рецензии диссертации

1. В дизайне не отражено деление на группы в зависимости от хирургической коррекции ФФТС. В главе «Материалы и методы» отсутствует описание этапа хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии.

2. На каждом этапе анализировались разные по количеству выборки пациентов, например: «В соответствии с целью исследования и

поставленными задачами в исследование было включено 260 беременных с монохориальной диамниотической двойней»; «При выполнении эхокардиографического исследования кардиомиопатия плода-реципиента в исследуемой когорте встречалась в 70,37% (57 из 81) случаях»; «Для изучения концентрации NT-proBNP в зависимости от наличия ультразвуковых критериев кардиомиопатии плода было сформировано 2 подгруппы: 1А подгруппа – с признаками кардиомиопатии (n=51), 1Б подгруппа – без эхографических признаков кардиомиопатии (n=30); «Проведен ретроспективный анализ 135 беременностей, осложненных ФФТС, которым в антенатальном периоде проведена фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты» и т.д. Графическое изображение этапов исследования было бы уместно.

3. В 3 главе проведена оценка предоперационных эхографических показателей в качестве прогноза антенатальной гибели плода после проведения оперативного внутриутробного лечения. Одним из достоверных критериев гибели плода – донора автором указывается «дискордантность предполагаемой массы плодов более 25%», в 5 выводе одним из факторов риска антенатальной гибели плода-донора является дискордантность массы тела плодов менее 25% (стр. 125), вероятно опечатка.

Так же в ходе ознакомления с диссертацией Сакало Виктории Анатольевны возник ряд вопросов, поднятых в диссертации требующих уточнения.

1. По данным литературы, известно, что при ФФТС прежде всего возникает диастолическая дисфункция, а затем систолическая. Это вызывает удлинение времени изоволюмического расслабления, тем самым увеличивается индекс производительности миокарда (ИПМ - Tei). Как Вы объясните отсутствие достоверных отличий в величине ИПМ при различных стадиях ФФТС в Вашем исследовании?

2. В главе 3.8 анализируется состояние здоровья 382 новорожденных в группах наблюдения, тогда как в соответствии с целью

поставленными задачами в исследование было включено 260 беременных с монохориальной диамниотической двойней»; «При выполнении эхокардиографического исследования кардиомиопатия плода-реципиента в исследуемой когорте встречалась в 70,37% (57 из 81) случаях»; «Для изучения концентрации NT-proBNP в зависимости от наличия ультразвуковых критериев кардиомиопатии плода было сформировано 2 подгруппы: 1А подгруппа – с признаками кардиомиопатии (n=51), 1Б подгруппа – без эхографических признаков кардиомиопатии (n=30); «Проведен ретроспективный анализ 135 беременностей, осложненных ФФТС, которым в антенатальном периоде проведена фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты» и т.д. Графическое изображение этапов исследования было бы уместно.

3. В 3 главе проведена оценка предоперационных эхографических показателей в качестве прогноза антенатальной гибели плода после проведения оперативного внутриутробного лечения. Одним из достоверных критериев гибели плода – донора автором указывается «дискордантность предполагаемой массы плодов более 25%», в 5 выводе одним из факторов риска антенатальной гибели плода-донора является дискордантность массы тела плодов менее 25% (стр. 125), вероятно опечатка.

Так же в ходе ознакомления с диссертацией Сакало Виктории Анатольевны возник ряд вопросов, поднятых в диссертации требующих уточнения.

1. По данным литературы, известно, что при ФФТС прежде всего возникает диастолическая дисфункция, а затем систолическая. Это вызывает удлинение времени изоволюмического расслабления, тем самым увеличивается индекс производительности миокарда (ИПМ - Tei). Как Вы объясните отсутствие достоверных отличий в величине ИПМ при различных стадиях ФФТС в Вашем исследовании?

2. В главе 3.8 анализируется состояние здоровья 382 новорожденных в группах наблюдения, тогда как в соответствии с целью

исследования и поставленными задачами в исследование было включено 260 беременных с монохориальной диамниотической двойней, соответственно 520 новорожденных. Объясните это несоответствие.

Представленные замечания носят характер дискуссии и не влияют на суть полученных результатов.

Заключение

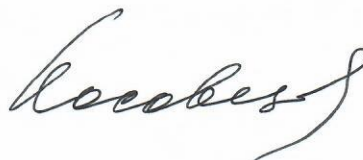
Диссертационная работа Сакало Виктории Анатольевны на тему: «Прогнозирование, диагностика и лечение фето-фетального трансфузионного синдрома при монохориальной многоплодной беременности» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся прогностические критерии формирования патологии сердечно-сосудистой системы плодов, эхокардиографические и молекулярные маркеры кардиомиопатии плода, а также выявлены наиболее часто встречающиеся осложнения раннего неонатального периода.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Сакало Виктории Анатольевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант Сакало Виктория Анатольевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры

медицинской биохимии и биофизики
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
заведующая отделом биофизических
и лучевых методов исследований ФГБУ
«Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,

Косовцова Наталья Владимировна



Подпись доктора медицинских наук, заведующей отделом биофизических
лучевых методов исследований, ФГБУ «Уральский научно-
исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава
России, Н.В. Косовцовой заверяю:

*Наталья Владимировна Косовцова
ФГБУ, ИИИ ОММ*



А.Н. Кутраханов