

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Сичинава Лали Григорьевны на диссертацию Цибизовой Валентины Ивановны «Значимость биохимических маркеров в прогнозе перинатальных исходов при многоплодной беременности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01-Акушерство и гинекология.

### **Актуальность темы исследования.**

Проблема многоплодной беременности в настоящее время несомненно одна из самых актуальных в современном акушерстве, что связано прежде всего с высокой частотой многоплодия. Многоплодная беременность относится к беременности высокого риска, поскольку сопровождается развитием целого ряда специфических и неспецифических осложнений, частота которых в разы превышает таковую при одноплодной беременности. В связи с этим проблема многоплодия ставит перед акушерами и перинатологами всего мира важные вопросы, относящиеся к антенатальному ведению этой группы пациенток высокого риска и, в первую очередь, вопросы прогнозирования ряда специфических и неспецифических осложнений многоплодной беременности.

В современной научной литературе значительное внимание уделяется факторам риска многочисленных осложнений многоплодной беременности, влияющих на выживаемость плодов, однако многие аспекты тактики ведения остаются предметом дискуссий. До настоящего времени недостаточно внимания уделяется вопросам прогнозирования осложнений на ранних сроках многоплодной беременности, дифференцированным подходам к прогнозированию осложнений у пациенток с монохориальным типом плацентации, а также у беременных при спонтанном и ятрогенном многоплодии. Конечно, особую актуальность при прогнозировании имеют

малоинвазивные методы: УЗИ и определение уровня сывороточных белков PAPP-A и b-ХГЧ в первом триместре беременности в 11 нед. 0 дн – 13 нед. 6 дн (1 скрининг). Оценка уровня сывороточных белков в процессе проведения комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности может быть использована не только для выделения группы риска хромосомной патологии, но и в прогнозировании в дальнейшем осложнений со стороны плода/беременной (выкидыши, преждевременные роды, ЗРП, антенатальную гибель плода/плодов). Ранняя диагностика неблагоприятных состояний несомненно позволит в большинстве наблюдений превентивно провести профилактические мероприятия и снизить вероятность неблагоприятных перинатальных исходов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность основных научных положений, выводов и научных рекомендаций, сформулированных автором, базируется на изучении репрезентативной выборки пациентов, прошедших биохимический пренатальный скрининг I триместра беременности (347 женщин с многоплодной беременностью прошедшие комбинированный пренатальный скрининг из которых у 302 женщин были оценены результаты исходов беременности. Из них 115 беременностей наступили в результате ЭКО и 187 беременностей наступили спонтанно). В ходе ретроспективного исследования проанализированы уровни PAPP-A и b-ХГЧ и МоМ PAPP-A и b-ХГЧ; исходы беременности.

В работе приведены данные анализа корреляционных связей уровней белков, измеряемых во время пренатального скрининга, и перинатальных исходов у беременных с двойней при различном типе плацентации. Сравниваются результаты маркерных белков, исходов беременности в зависимости от характера наступления беременности (ЭКО/спонтанная).

Данная работа выполнена в рамках доказательной медицины и имеет

высокую степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации.

### **Достоверность полученных результатов и научная новизна**

Достоверность полученных данных не вызывает сомнений и базируется на изучении достаточной выборки пациентов. Проведен анализ корреляционных связей уровней белков, измеряемых во время пренатального скрининга, и перинатальных исходов при различном виде многоплодия, а именно при дихориальном и монохориальном типе плацентации. Сравниваются результаты исследования в зависимости от вида наступления беременности (ЭКО/спонтанная). Описание полученных результатов исследования с применением современных подходов к диагностике представляется убедительным. Методы статистического анализа выбраны корректно, расчеты производились при использовании известного пакета статистических программ.

На достаточном клиническом материале автором впервые был проведен анализ перинатальных исходов при многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО и при спонтанно наступившей беременности. При этом изучена корреляционная связь выявленных осложнений многоплодной беременности с показателями сывороточных белков при 1 пренатальном скрининге. Показана эффективность пренатального биохимического скрининга 1 триместра беременности при многоплодной беременности не только с целью выделения групп риска анеуплоидий у плодов, но и для прогнозирования осдожнений.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Значимость полученных автором результатов заключается в том, что они существенно дополняют и расширяют представление о течении многоплодной беременности при различном типе плацентации, а также об

особенностях течения многоплодной беременности в зависимости от характера ее наступления (ЭКО/спонтанная).

В работе Цибизовой В.И. представлена информация для практического здравоохранения о распространенности осложнений в группе беременных с многоплодием и о способах их прогнозирования, позволяющие разработать комплекс практических рекомендаций и мероприятий, направленных на профилактику и динамическое наблюдение за беременными этой группы высокого риска.

Автором установлена взаимосвязь между низким МоМ PAPP-A и ХГЧ и неблагоприятным перинатальным исходом беременности, а именно антенатальной гибелью плода/плодов. Показана высокая частота преждевременных родов, что доказывает необходимость дородовой подготовки и пристального наблюдения за пациентками с многоплодной беременностью вне зависимости от способа наступления беременности.

Доказана эффективность пренатального биохимического скрининга первого триместра многоплодной беременности не только для исключения анеуплоидий у плодов, но и для прогноза осложнений беременности.

Результаты диссертационной работы Цибизовой Валентины Ивановны имеют важное значение для развития медицинской науки и, в частности, акушерства и перинатологии. Данные, полученные в ходе проведенного исследования, несомненно могут быть успешно использованы для дальнейшего изучения специфических и неспецифических осложнений многоплодной беременности.

### **Оценка содержания диссертации.**

Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по классическому принципу и включает в себя оглавление, введение, 4 главы (обзор литературы, характеристика пациенток и методов исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводы, практические рекомендации и список литературы,

содержащий 234 источников, из них 7 отечественных, 227 зарубежных источников. Текст диссертации изложен на 103 страницах машинописного текста, иллюстрирован 3 таблицами, 10 рисунками.

Обзор литературы построен по проблемному принципу и разделен на 4 подраздела, в каждом из которых всесторонне рассмотрены обусловленные многоплодием осложнения (специфические и неспецифические), причем повествование построено на последовательном обсуждении патогенеза, диагностики, способов коррекции осложнений и перинатальных исходов.

Вторая глава диссертации посвящена характеристике пациенток и содержит 3 подраздела. В данной главе автором дается общая характеристика клинического материала и данные лабораторного обследования пациенток с многоплодной беременностью во время проведения пренатального скрининга первого триместра беременности. Особое впечатление производит большой объем исследованных пациентов: 347 пациенток с многоплодной беременностью.

Третья глава, является основной в данной работе и отображает результаты проведенного исследования. Для выполнения данной задачи, автором проанализированы результаты, полученные от 302 пациентов, проходивших пренатальный скрининг первого триместра беременности. Согласно критериям включения, невключения и исключения были сформированы группы двоен из 115 женщин (38,1%), беременность у которых наступила в результате проведения процедуры ЭКО, и остальных – 187 (61,9%) беременность наступила спонтанно.

Автором продемонстрированы различия между группами пациенток с многоплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО и спонтанной беременностью, в последней имело место достоверно большее число преждевременных родов, что обусловлено большей встречаемостью монохориального типа многоплодия в данной группе.

Диссертант убедительно показал, что, уровень PAPP-A (среднее значение с вычетом осложненных беременностей) в группе СБ составил 7,45

МЕ/мл [4,45; 10,16], а в группе ЭКО – 9,67 МЕ/мл [5,69; 13,27] ( $p=0,012$ ), при этом различия были статистически значимыми. Показатель PAPP-A МоМ (среднее значение с вычетом осложненных беременностей) в контрольной группе составил 1,12 [0,87; 1,52], а в исследуемой группе – 1,41 [1,15; 1,78] ( $p<0,006$ ). Различия были также статистически значимыми.

Интересно отметить, что показатель PAPP-A МоМ превышал верхнюю границу референсных значений ( $>2,0$ ) у 36 пациенток (11,92%). При дихориальном многоплодии показатель PAPP-A МоМ $>2,0$  наблюдался в 30 случаях (83,3%); при монохориальном многоплодии – только в 6 случаях (16,66%).

В подгруппе, где показатель PAPP-A МоМ был ниже референсных значений, антенатальная гибель плода встречалась с частотой 35,29 % (6/17), в подгруппе PAPP-A МоМ в пределах референсных значений – 11,24 % (28/249), а в подгруппе PAPP-A МоМ выше референсных значений с частотой 22,22% (8/36). Различия, выявленные автором, между подгруппой с показателем PAPP-A МоМ  $<0,5$  и подгруппой с показателем PAPP-A МоМ 0,5-2,0, были статистически значимы.

В подгруппе показателя  $\beta$  – ХГЧ МоМ ниже референсных значений антенатальная гибель плода встречалась с частотой 27,78 % (10/36), в подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ, соответствующего референсным значениям – 8,93% (21/235), в подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ выше референсных значений – 9,67 % (3/31). При этом антенатальная гибель одного плода встречалась с частотой 11,25 % (34/302), двух плодов – 1,98 % (6/302).

Что касается преждевременных родов, то в беременных подгруппе с показателями PAPP-A МоМ ниже референсных значений преждевременные роды (22-34 недели) не отмечались (0 из 17), в подгруппе PAPP-A МоМ в пределах референсных значений – 21,29 % (53 из 249). В подгруппе PAPP-A МоМ выше референсных значений преждевременные роды были отмечены в 30,55% наблюдений.

В подгруппе показателя  $\beta$  – ХГЧ МоМ ниже референсных значений

преждевременные роды встречались с частотой 16,66 % (6 из 36), в подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ, соответствующего референсным значениям – 19,14 % (45 из 235), в подгруппе  $\beta$  – ХГЧ МоМ выше референсных значений с частотой 22,58%. Различия между подгруппами с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ  $<0,5$  и подгруппой с показателем  $\beta$  – ХГЧ МоМ 0,5-2,0 были статистически не значимыми.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов исследования и отражена в 5 подразделах, представлен анализ полученных результатов с данными литературы. Выводы обоснованы, логически вытекают из поставленных задач исследования. Практические рекомендации представляются клинически значимыми для использования в повседневной практике. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако нельзя не отметить несоответствие некоторых выводов цели и задачам исследования, а также излишнее использование в качестве новизны некоторых общеизвестных постулатов, тем более, что новизна полученных автором результатов исследования и без них не вызывает никаких сомнений. Вызывает сожаление отсутствие особенностей динамики течения беременности на всем ее протяжении.

В качестве дискуссии автору предлагается ответить на вопрос:

Чем вы можете объяснить, что показатели PAPP-A и PAPP-A МоМ в 1 триместре у беременных со спонтанным многоплодием достоверно ниже, чем у пациенток с ятрогенным многоплодием?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Цибизовой Валентины Ивановны на тему «Значимость биохимических маркеров в прогнозе перинатальных исходов при многоплодной беременности» является законченной научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи перинатологии - прогнозирование неблагоприятных исходов многоплодной беременности при выполнении комбинированного скрининга в 1 триместре, что имеет научно-практическое значение для современного акушерства. Диссертационная работа по актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов соответствует требованиям пункта 16 « Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор Цибилова Валентина Ивановна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

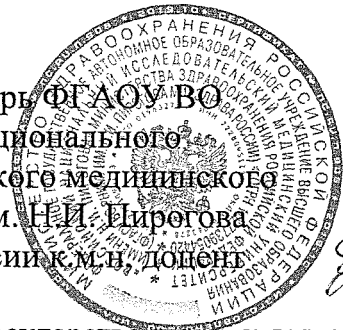
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры акушерства и гинекологии  
педиатрического факультета  
ФГАОУ ВО Российского национального  
исследовательского медицинского  
университета им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

Сичинава Лали Григорьевна

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

Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
Российского национального  
исследовательского медицинского  
университета им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России к.м.н. доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 Тел.: +7 (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru

26.03.2021г.