

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, профессора кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н.Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Харламовой Натальи Валерьевны на диссертационную работу Шакая Марики Нугзаровны «Особенности течения постнатального периода у новорожденных детей от осложненных многоплодных монохориальных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия в Диссертационный Совет Д.208.040.10 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### Актуальность избранной темы

Диссертационная работа М.Н. Шакая посвящена актуальной проблеме: изучению состояния здоровья новорожденных, родившихся от самых неблагоприятных вариантов многоплодной беременности, а именно от осложненной монохориальной беременности, поиску и обоснованию методов ранней диагностики и профилактики возможных неонатальных проблем. Тяжелыми осложнениями многоплодной монохориальной беременности являются синдромы фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода, частота которых составляет соответственно 10-15% и 12-25% от числа монохориальных беременностей.

Проведенные ранее исследования указывают на высокую частоту перинатальной патологии при осложненной монохориальной беременности, связанную преимущественно с недоношенностью, часто с глубокой недоношенностью. Кроме того, осложненная монохориальная беременность характеризуется высокой перинатальной смертностью до 17% от всех перинатальных потерь при многоплодной беременности.

Несомненный вклад в сохранение жизни и здоровья новорожденных от многоплодной осложненной беременности вносит внедрение в клиническую практику современных методов фетальной хирургии, применяющих метод селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном синдроме. Однако, в литературе недостаточно публикаций, касающихся результатов исследования перинатальных исходов и особенностей состояния здоровья новорожденных, родившихся после этих видов терапии.

Поэтому, представленная работа, посвященная изучению особенностей состояния новорожденных, родившихся от осложненных многоплодных монохориальных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода для оптимизации тактики их ведения является своевременной и актуальной.

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

В представленном научном исследовании проведено комплексное обследование 297 новорожденных детей, родившихся от многоплодной монохориальной беременности и проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, из них 167 детей были рождены с 2015 по 2018 гг, 130 детей – с 2019-2020 гг. Проведен ретроспективный анализ течения 89 монохориальных беременностей, получивших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ А,Г и П им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2015 по 2018гг.

Методологический подход и методы исследования в диссертации современны, обоснованы, информативны и не вызывают возражений. Проведена тщательная статистическая обработка полученных результатов, оценка их достоверности и глубокий анализ. Достаточный объем наблюдений, корректный подбор и сопоставимость групп, использование

объективных методов исследования, соответствующих цели и задачам диссертационной работы обеспечивают высокую достоверность полученных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Задачи исследования вытекают из поставленной цели, четко сформулированы, полностью обеспечиваются избранными методами сбора и анализа данных, соответствуют выводам диссертации.

Достаточное количество наблюдений (297 детей), анализ большого количества литературных источников (137), в том числе на иностранном языке (119), а также современные методы статистической обработки, использованные для анализа полученных результатов, обеспечивают высокую достоверность полученных научных положений, выводов и практических рекомендаций.

**Научная новизна исследования** М.Н. Шакая несомненна и заключается в следующем:

Впервые изучены особенности течения неонатального периода и перинатальные исходы у детей от монохориальных беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержкой роста плода.

Впервые использован комплексный подход к оценке факторов, влияющих на перинатальные исходы у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

Впервые проведен сравнительный анализ состояния новорожденных детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС) в зависимости от способа проведения фетальной терапии.

Научно обоснован оптимальный срок проведения селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме.

Впервые установлены факторы риска, частота и характер инвалидизирующих осложнений – внутрижелудочковые кровоизлияния 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция, тяжелые геморрагические

поражения ЦНС, тяжелая форма бронхолегочной дисплазии, ретинопатия 3 стадии - у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

Научно обоснован комплекс лечебно-профилактических мероприятий в неонатальном периоде детям, родившимся от осложненной многоплодной монохориальной беременности в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов**

Результаты диссертационной работы М.Н. Шакая имеют большое значение для науки и практики. На основании результатов, полученных в ходе данной работы, установлены факторы риска неблагоприятного исхода, к каковым относились летальный исход и формирование тяжелых инвалидизирующих заболеваний у новорожденных от многоплодной монохориальной беременности. Показано, что факторами риска летального исхода являются отсутствие проведения антикоагулянтной терапии при беременности, истмико-цервикальная недостаточность, роды через естественные родовые пути; факторами риска формирования ВЖК 2-3 степени – наличие у матери в анамнезе инфекции, вызванной вирусом папилломы человека.

Установлены особенности состояния новорожденных в зависимости от факта и сроков проведения внутриутробного хирургического лечения ФФТС: риск развития ВЖК 2-3 степени в 9,9 раз ниже у детей, которым проведен метод лазеркоагуляции аномальных анастомозов плаценты; определен оптимальный срок проведения операции для профилактики формирования инвалидизирующих поражений ЦНС – до наступления 24 недели гестации.

Установлены факторы риска летального исхода у новорожденных, родившихся от осложненной монохориальной беременности.

По результатам проведенного исследования был научно обоснован дифференцированный подход к выбору стартовой респираторной, кардиотонической и вазопрессорной терапии у детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода.

#### **Личный вклад соискателя.**

Автором проведена систематизация данных литературы по теме диссертации, определены цель и задачи исследования, выполнен подбор пациентов, удовлетворяющий критериям включения в исследование. Диссертант лично участвовал в заборе материала для лабораторного исследования, интерпретации результатов клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, самостоятельно проводил статистическую обработку полученных данных. Автор лично оказывала неотложную медицинскую помощь новорожденным детям, родившимся в результате осложненных и неосложненных многоплодных монохориальных беременностей. М.Н. Шакая принимала непосредственное участие в подготовке основных публикаций по работе, в апробации результатов исследования, в разработке и внедрении предложений в практику здравоохранения.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Содержание работы позволяет судить об обоснованности научных положений и выводов, сделанных диссертантом в соответствии с поставленными задачами. Диссертационная работа М.Н. Шакая написана по традиционному плану, изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, главы описания результатов собственных исследований, включающей 6 разделов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 18

отечественных и 119 источников на иностранном языке. Работа в достаточной мере иллюстрирована рисунками (37), таблицами (49).

Материалы диссертации изложены четко, лаконично, подвергнуты тщательному анализу.

Во введении автор обосновала актуальность темы исследования. Цель работы определена четко, задачи исследования (6) соответствуют цели, четко сформулированы, методически обоснованы.

Глава 1 «Обзор литературы» содержит современные представления отечественных и зарубежных авторов о проблемах, возникающих при многоплодной монохориальной беременности, подробно изложены современные литературные данные об особенностях неонатального периода у детей, родившихся от осложненной многоплодной беременности.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» детально описана общая характеристика больных, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, использованные при обследовании новорожденных. В главе имеется подробное описание дизайна исследования к каждой задаче исследования с четкой характеристикой критериев включения и исключения пациентов. Также приведены методы статистической обработки результатов, используемых в диссертационной работе.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» посвящена основным результатам проведенного научного исследования и содержит 6 разделов.

Результаты научного исследования свидетельствуют о наличии клинических факторов риска формирования осложненной монохориальной беременности. Приведены особенности течения беременности и родов у женщин при осложненной и неосложненной монохориальной беременности; установлено, что использование ВРТ не является фактором, оказывающим влияние на осложнение многоплодной беременности. В данном разделе подробно описаны особенности состояния новорожденных, родившихся от монохориальной беременности, показано,

что группе детей от осложненной монохориальной беременности при сопоставимости гестационного возраста, имеются различия в антропометрических показателях: дети, родившиеся от осложненной беременности, имеют значимо меньшие показатели массы тела, чем у детей, родившихся от неосложненной беременности. Дети, родившиеся от осложненной монохориальной беременности, значимо чаще рождались с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 первой минуте жизни, чаще имели проявления тяжелой асфиксии. Проведен анализ факторов риска летального исхода в группе детей от монохориальной беременности, из которых наиболее значимыми являются ИЦН и отсутствие проведения антикоагулянтной терапии при беременности.

Во втором разделе 3 главы представлен анализ заболеваемости и исходов новорожденных в зависимости от сроков внутриутробного лечения фето-фетального трансфузионного синдрома. Показано, что проведение внутриутробной селективной лазерокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС снижает риск формирования ВЖК 2-3 ст. Установлен оптимальный срок проведения данных операций при ФФТС – до наступления 24 недели беременности, именно при этих условиях у новорожденных реже диагностируются ПВЛ и тяжелые инвалидизирующие геморрагические внутричерепные кровоизлияния.

В следующем разделе проведен анализ объема первичных реанимационных мероприятий в родильном зале, сравнительный анализ методов стартовой респираторной терапии как в родильном зале, так и при транспортировке детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности, а также в зависимости от типа новорожденного (донор-реципиент), проанализированы исходы при различных вариантах респираторной поддержки в родовом зале.

Анализ тяжести дыхательных расстройств и эффективность методов респираторной терапии в раннем неонатальном периоде у детей, включенных в исследование, представлен в следующем разделе (раздел

3.4). Показано значение времени нарастания дыхательных нарушений и следовательно, изменение вида респираторной терапии, на частоту неблагоприятных исходов у новорожденных (ВЖК 2-3 степени, ПВЛ). При этом, отмечено, что ранний перевод новорожденного на ИВЛ (в первые 24 часа жизни) является фактором риска формирования тяжелого варианта БЛД.

Представляет особый интерес данные М.Н.Шакая об особенностях центральной гемодинамики у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности и анализе эффективности проводимой кардиотонической терапии. Значимые различия установлены по адреналину, который был необходим к назначению значимо чаще в группе детей от матерей с ФФТС, как среди доноров, так и среди реципиентов по сравнению с группой детей, родившихся от несложненной многоплодной беременности, что, вероятно, объясняется выявленными нарушениями сократимости миокарда левого желудочка. Представлен сравнительный анализ частоты формирования гипертрофии миокарда в зависимости от варианта осложненной беременности, а также от частоты применения добутамимина

Ключевым разделом работы является предложенный М.Н. Шакая комплекс лечебно-диагностических мероприятий, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности, включающий своевременную внутриутробную коррекцию ФФТС методом селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов плаценты, коррекцию тактики назначения кардиотонических препаратов в ОРИТН (исключительное применение допамина в сочетании с левосименданом при нарушениях центральной гемодинамики), преимущественное назначение неинвазивной респираторной терапии (при отсутствии противопоказаний). Внедрение новых алгоритмов в работу ОРИТН ФГБУ «НМИЦ А, Г и П им В.И. Кулакова» Минздрава России, о чем свидетельствует тщательно проведенный анализ показателей заболеваемости и смертности пациентов,



позволило снизить частоту тяжелой асфиксии при рождении, инвалидизирующих поражений ЦНС, в том числе тяжелых ВЖК и ПВЛ, тяжелых гипоксических и геморрагических поражений головного мозга у детей, родившихся от осложненной монохориальной беременности.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор анализирует и обобщает полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из представленных в работе данных. Автореферат полностью соответствует материалам диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет.

При рецензировании диссертационной работы возникли вопросы, которые представляются предметом дискуссии и ни в коей мере не снижают общей положительной оценки представленной диссертации.

Вопрос 1. Как можно объяснить тот факт, что частота осложненной монохориальной беременности меньше при ее инициации с помощью вспомогательных репродуктивных технологий?

Вопрос 2. Различались ли новорожденных, родившиеся от осложненной и неосложненной монохориальной беременности, по степени дыхательных нарушений при рождении (по шкале Сильвермана)?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Шакая Марики Нугзаровны на тему: «Особенности течения постнатального периода у новорожденных детей от осложненных многоплодных монохориальных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Олега Вадимовича Ионова, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для педиатрии.

Совокупность достоверно обоснованных автором выводов и научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи, раскрывающее клинико-функциональные особенности новорожденных детей, родившихся от осложненных многоплодных монохориальных

беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода, что позволило разработать комплекс лечебно-диагностических мероприятий для снижения заболеваемости и смертности данной категории новорожденных.

Диссертационная работа Шакая М.Н. полностью соответствует требованиям п. 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 № 0692 /Р от 06.06.2022 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21 Педиатрия.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук  
(14.01.08 – Педиатрия)

Заведующий отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, профессор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Д.м.н., доцент

Харламова Наталья Валерьевна

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.  
Тел: 8 (910) 981-57-05;  
e-mail: ivniimid@inbox.ru

Подпись д.м.н. Харламовой Н.В. удостоверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России  
к.м.н.

Матвеева Екатерина Александровна



25 сентября 2023 года