

ОТЗЫВ

официального оппонента, главного врача СПб ГБУЗ Родильный дом №17, главного научного сотрудника отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Михайлова Антона Валерьевича 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.

Актуальность представленного диссертационного исследования Цибизовой В. И. определяется двукратным ростом частоты многоплодия в популяции большинства развитых стран, включая Российскую Федерацию, обусловленного широким распространением методов вспомогательных репродуктивных технологий и повышением среднего возраста женщин вступающих в беременность. Многоплодная беременность является беременностью высокого риска и относится к разделу патологического акушерства ввиду многократного увеличения частоты осложнений беременности, приводящих к повышению показателей материнской заболеваемости и смертности, которая при многоплодии превышает в 3-7 раз таковую при одноплодной беременности, и пятикратному увеличению показателей перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости ввиду повышения частоты неванашивания беременности, аномалий развития плодов и специфических для многоплодия осложнений. Ранняя диагностика с использованием методов комбинированного пренатального скрининга

первого триместра в период 11/0 – 13/6 недель беременности, объединяющего возможности ультразвукового исследования анатомического строения плодов и маркеров хромосомных заболеваний на ранних этапах их развития и определение уровня биохимических маркеров в сыворотке крови матери, таких как РАРР-А и β -НСГ, доказала свою весьма высокую эффективность при ведении одноплодной беременности. В связи с вышеизложенным при многоплодии анализ изменений уровней сывороточных белков, в сочетании с данными ультразвукового исследования, представляет значимый клинический и научный интерес и может позволить на ранних этапах беременности выявлять группы высокого риска по развитию тяжелых осложнений многоплодной беременности и осуществлять профилактические мероприятия в целях предотвращения перинатальных потерь.

Научная новизна исследования и практическая значимость работы

Автором установлена взаимосвязь между низким МоМ РАРР-А и β -НСГ и неблагоприятным исходом беременности, а именно антенатальной гибелью, маловесности к сроку гестации, преждевременным родам. Показана существенные различия между исходами многоплодия после ЭКО и при спонтанной беременности и большей частотой преждевременных родов при последней, что обосновывает необходимость динамического наблюдения за течением многоплодной беременностью с учетом способа зачатия.

Доказана эффективность пренатального биохимического скрининга в первом триместре при многоплодной беременности не только в целях пренатальной диагностики анеуплоидий у плодов, но и в целях прогноза вероятности развития тяжелых перинатальных осложнений.

Результаты диссертационной работы Цибизовой Валентины Ивановны имеют значение для развития перинатологии, акушерства и гинекологии. Полученные автором данные дополняют и расширяют представление о взаимосвязи биохимической активности трофобласта при различном типе плацентации при многоплодии, а также развитием осложнений беременности

с учетом метода ее наступления.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования.

Обоснованность и достоверность научных положений и результатов исследования

Диссертационная работа Цибизовой В. И. выполнена с включением в исследование 347 женщин с многоплодной беременностью, которым был выполнен комбинированный пренатальный скрининг в первом триместре беременности, у 302 (87%) из них были оценены результаты исходов беременности. Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором, базируется на изучении репрезентативной выборки пациентов, прошедших биохимический пренатальный скрининг I триместра беременности, из которых у 115 пациенток беременность наступили в результате ЭКО и у 187 - спонтанно. В ходе ретроспективного исследования проанализированы исходы беременностей в соотношении с уровнями PAPP-A и β -HCG и MoM PAPP-A и β -HCG, представлены данные перинатальных исходов при различном типе многоплодия и в зависимости от метода наступления беременности.

Данная работа выполнена в рамках доказательной медицины и имеет достаточную степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Достоверность полученных данных базируется на изучении достаточной выборки пациентов. Проведен анализ корреляционных связей уровней белков, измеряемых вовремя пренатального скрининга, и перинатальных исходов при различном виде многоплодия, а именно дихориальном и монохориальном типе плацентации. Методы статистического анализа выбраны корректно, расчеты производились при использовании соответствующих статистических программ.

Структура и содержание работы

Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по традиционной схеме, изложена на 103 страницах машинописного текста, иллюстрирована 3 таблицами, 10 рисунками. По структуре научная работа включает в себя введение, обзор литературы, характеристику обследованных пациентов, методы исследования, результаты и обсуждение собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 234 источников, из них 7 отечественных, 227 зарубежных источников.

Обзор литературы построен по проблемному принципу и разделен на 4 подраздела, в каждом из которых всесторонне рассмотрены осложнения вызванные многоплодием (специфические и неспецифические), которые представляются несколько избыточными с учетом отсутствия их отражения в результатах собственных исследований, обсуждении и выводах выполненной работы.

Вторая глава диссертации посвящена характеристике пациентов 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, в которое выполнено на большом объеме исследований у 347 пациенток с многоплодной беременностью.

Третья глава посвящена результатам проведенного автором исследования, в котором проанализированы результаты, полученные от 302 пациентов проходивших комбинированный пренатальный скрининг первого триместра беременности. Согласно критериям включения, не включения и исключения были сформированы группы двоен из 115 женщин (38,1%) беременность, которых наступила в результате проведения ЭКО, и 187 (61,9%) - беременность которых наступила спонтанно.

Уровень PAPP-A в группе ЭКО – 9,67 МЕ/мл, а в группе спонтанных беременностей на момент исследования был достоверно меньшим - 7,45

МЕ/мл ($p=0,012$), что нашло свое отражение и в достоверном ($p<0,006$) снижении величины PAPP-A MoM – 1,41 и 1,12, соответственно.

Показана взаимосвязь снижения уровня PAPP-A ниже референсных значений и частотой последующей антенатальной гибелью плода/плодов, при этом различия по частоте антенатальной гибели у пациенток с показателем PAPP-A MoM $< 0,5$ была достоверно выше по сравнению с таковой при показателе PAPP-A MoM в пределах референсных значений 0,5-2,0 ($\chi^2=8,256$; $p=0,005$). Снижение показателя β -HCG MoM ниже референсных значений антенатальная гибель также сочеталось с достоверным повышением частоты антенатальных потерь по сравнению с таковой у пациенток, у которых уровень β -HCG находился в зоне референсных значений ($\chi^2=10,940$; $p<0,001$).

Автором проанализирован срок родоразрешения, который в группах сравнения не различался. При этом частота ранних преждевременных родов у пациенток группы спонтанных беременностей (23,24%) и женщин из группы ЭКО (23,68%) также достоверно не различались ($\chi^2=0,006$, $p=0,939$). Частота родоразрешения путем кесарева сечения в группах на различалась - 58,06% и 62,96%, соответственно. Однако при разделении на группы по типу хориальности многоплодия выявлены достоверные различия в продолжительности беременности в группе монохориальных двоен 36/0 недель, а в группе дихориальных двоен – 37/5 недель, ($p=0,024$).

Четвертая глава представляет собой обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. Анализ полученных результатов позволил диссертанту сформулировать выводы вытекающие из материалов исследования. Практические рекомендации обоснованы. Содержание автореферата отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата и диссертации оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК РФ, к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Личный вклад соискателя в исследование

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна исследования, наборе пациенток в группы исследования, непосредственном участии в получении клинических данных, динамическом наблюдении пациенток как после оперативного вмешательства, так и при выборе выжидательной тактики ведения. Автором выполнена обработка полученных результатов, апробация результатов, даны практические рекомендации практикующим врачам.

Замечания и недостатки по содержанию и оформлению

Необходимо отметить, что работу могло украсить более полное освещение клинической части исследованных групп пациентов, что явно придало бы больший вес полученных автором данных и уменьшило число вопросов от клиницистов акушеров-гинекологов. В диссертационной работе можно отметить некоторые особенности в изложении и избыточном повторении ранее уже отмеченных данных собственных исследований, положений и заключений автора, что нарушает последовательность и логичность изложения материала. Имеет место использование не общепринятых медицинских терминов, например, «средняя преэклампсия», «трисомии 21 хромосомы». Целесообразно использовать сокращения названий маркерных белков в формате одного языка – либо PAPP-A и β -HCG, либо ПАПП-А и β -ХГЧ.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако возникло ряд вопросов, требующих уточнения, а именно:

- 1) На основании каких исследований были установлены референсные значения концентраций сывороточных белков PAPP-A и β -HCG при многоплодной беременности, имеют ли они отличия по сравнению с одноплодной беременностью?
- 2) Чем можно объяснить различия в уровнях исследованного белка PAPP-A при беременности, наступившей спонтанно и в результате ЭКО.

3) Чем объясняется отсутствие преждевременных родов в группе женщин с крайне низкими показателями PAPP-A на фоне установленного повышения частоты антенатальных потерь.

4) Известно, что вынашивание монохориальной беременности сопровождается большими антенатальными потерями в следствии специфических осложнений монохориального многоплодия, как можно объяснить отсутствие различий в отношении антенатальных потерь в сравнении с дихориальным многоплодием?

5) Какие клинические причины обуславливали антенатальные потери при снижении ниже референсных показателей PAPP-A в сравнении с таковыми в отношении β -НСГ, и были ли различия в причинах антенатальных потерь при показателях биохимических маркеров в пределах референсных значений?

Заключение

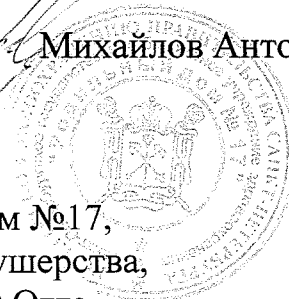
Диссертационная работа Цибизовой Валентины Ивановны на тему: «Значимость биохимических маркеров в прогнозе перинатальных исходов при многоплодной беременности» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Акушерство и гинекология», является завершенной научно-квалификационной работой в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи - определение прогноза развития неблагоприятных исходов при многоплодии возникшем как спонтанном, так и в результате ЭКО, что имеет важное значения для акушерства и гинекологии, и соответствует требованиям к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук установленных 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 №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автору может быть присуждена искомая ученая степень по специальности 14.01.01- Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

 Михайлов Антон Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор
главный врач СПб ГБУЗ Родильный дом №17,
главный научный сотрудник ФГБНУ акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта,
профессора кафедры акушерства и гинекологии
им. С.Н. Давыдова СЗГМУ им. И.И. Мечникова»



Подпись доктора доктор медицинских наук,
профессора Михайлова А.В. заверяю

Заместитель главного врача
по кадровой работе





Державина А.Н.

192174, г. Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская 4.
8 (812) 777-48-77, e-mail:rd17@zdrav.spb.ru

29.03.2021