

«Утверждаю»

Заместитель директора государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» по науке

доктор медицинских наук, профессор РАН
Н.В. Зароченцева

29 03 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» о научно-практической значимости диссертации Цибизовой Валентины Ивановны на тему: «Значимость биохимических маркеров в прогнозе перинатальных исходов при многоплодной беременности» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01-Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Многоплодие всегда оставалось одной из важнейших проблем акушерства, а с учетом ее увеличения за последние десятилетия актуальность данной работы несомненна. Многоплодная беременность относится к беременностям высокого риска, поскольку сопровождается развитием целого ряда специфических и неспецифических осложнений. Поэтому заблаговременное прогнозирование этих осложнений, имеет особую ценность. Среди них особую актуальность имеют малоинвазивные методы: УЗИ с измерением уровня сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ в первом триместре беременности 11 нед. 0 дн – 13 нед. 6 дн. Посредством измерения сывороточных белков, в процессе проведения комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности можно предположить развитие в дальнейшем осложнений со стороны плода и беременной. Ранняя диагностика неблагоприятных состояний позволит превентивно провести профилактические мероприятия и снизить вероятность их развития.

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 ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) и бета хориогонического гонадотропина (b-ХГЧ) и степень отклонения от медианы показателей ассоциированного с беременностью протеина А (MoM РАРР-А) и b-ХГЧ; исходы беременности .

В работе приведены данные анализа корреляционных связей уровней белков, измеряемых во время пренатального скрининга, и перинатальных исходов при различном виде многоплодия. Сравнивались результаты маркерных белков, исходов беременности в зависимости от вида наступления беременности (ЭКО/спонтанная).

Полученные автором результаты хорошо согласуются с данными отечественной и зарубежной литературы. 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 дихориальном и монохориальном типе плацентации. Описание данных исследования с применением современных подходов к диагностике представляется убедительным. Статистический анализ выполнялся в несколько этапов. Определение нормальности распределения количественных показателей оценивался с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Ввиду ненормального распределения всех количественных показателей (кроме возраста), для описания центральной тенденции преимущественно использовалась медиана и межквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения количественных переменных использовался U критерий Манна-Уитни. При анализе частоты антенатальной гибели плода между группами использовался критерий хи-квадрат Пирсона, а также точный тест Фишера.

Корреляционный анализ выполнялся для оценки простых связей между переменными с использованием попарной ранговой корреляции Спирмена.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Статистический анализ производился при использовании пакета программ IBM SPSS 25.0 для операционной системы Mac OS (IBM, США).

Данные методы были выбраны корректно, расчеты производились при использовании

известного пакета статистических программ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Значимость полученных автором результатов заключается в том, что они существенно дополняют и расширяют представление об особенностях течения беременности при различном типе плацентации в многоплодии, а также в понимании течения многоплодной беременности в зависимости от вида ее наступления.

В работе Цибизовой В.И. представлена информация для практического здравоохранения о распространенности осложнений в группе многоплодия и о способах их прогноза, позволяющие разработать комплекс практических рекомендаций и мероприятий, направленных на профилактику и динамическое наблюдения за беременными высокой группы риска.

Автором установлена взаимосвязь между низким МоМ PAPP-A и ХГЧ и неблагоприятным исходом беременности, а именно: антенатальной гибелью, маловесностью к сроку гестации, преждевременными родами. Показана значительная разница между исходами родоразрешения в группе с ЭКО и спонтанной беременностью (СБ) с превалированием преждевременных родов в группе СБ, что доказывает необходимость дородовой подготовки и пристального наблюдения за многоплодной беременностью вне зависимости от способа зачатия.

Доказана эффективность пренатального биохимического скрининга первого триместра в многоплодной беременности не только в исключении анеуплоидий у плодов, но и в прогнозе ее осложнений.

Результаты диссертационной работы Цибизовой Валентины Ивановны имеют важное значение для практического акушерства и гинекологии. Результаты проведенного исследования могут быть успешно использованы для дальнейшего изучения осложнений в многоплодных беременностях. **Результаты работы внедрены** на кафедре акушерства и гинекологии ФГАО МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), в консультативно-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и содержание работы.

Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по классическому принципу, представлена в традиционной для научных трудов структуре и включает в себя: оглавление, введение, 4 главы (обзор литературы, характеристика пациентов 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 осложнения, вызванные многоплодием (специфические и неспецифические), причем повествование построено на последовательном обсуждении патогенеза, диагностики, способов коррекции данных состояний и исхода беременности.

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. Особое впечатление производит большой объем исследованных пациентов: 347 пациенток с многоплодной беременностью.

Третья глава, является основной в данной работе и отображает результаты проведенного собственного исследования. Для выполнения данной задачи, автором проанализированы результаты, полученные от 302 пациентов, проходивших пренатальный скрининг первого триместра беременности. Согласно критериям включения/невключения были сформированы группы пациенток из 115 женщин (38,1%) с двойнями, беременность у которых наступила в результате проведения процедуры ЭКО, и остальных – 187 (61,9% с двойнями, беременность которых наступила спонтанно. В ходе исследования 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 явилось следствием большей встречаемости монохориального типа многоплодия в данной группе. На величины показателей свободного β -ХГЧ и β -ХГЧ МоМ при многоплодии способ зачатия влияние не оказывал, в отличие от осложнений беременности. Выявлено, что показатели PAPP-A МоМ и β – ХГЧ МоМ ниже 0,5 являются предиктором антенатальной гибели плодов при многоплодии, наступившем в результате ЭКО и спонтанно с частотой 42,85% и 32,25%, соответственно. Автором сделано заключение, что при монохориальной двойне риск задержки роста плода и рождение маловесного плода, также как и частота преждевременных родов, определяется хориальностью беременности. Четвертая глава посвящена обсуждению результатов исследования и отражена в 5 подразделах, представлен анализ сопоставления полученных результатов с данными литературы. Выводы обоснованы, логически вытекают из поставленных задач исследования.

Научная новизна

Впервые проведен анализ исходов многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО и беременности, наступившей спонтанно, с оценкой корреляций сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ.

Показана корреляция между низкими показателями PAPP-A МоМ и β -ХГЧ МоМ в первом триместре с 11⁺⁰ нед. по 13⁺⁶ нед. и увеличением количества осложнений при многоплодной беременности. Ведущими осложнениями оказались антенатальная гибель и преждевременные роды.

Выявлено, что многоплодная беременность имеет более высокие риски неблагоприятных исходов, главным образом связанные с типом многоплодия.

Проведена оценка распределения монохориального и дихориального многоплодия в группах женщин, у которых беременность наступила спонтанно и в результате ЭКО, при этом наибольшее количество монохориальных двоен отмечалось при спонтанном зачатии.

Практическая значимость

В связи с увеличением количества многоплодных беременностей и связанных с ними акушерских и неонатальных осложнений обоснована необходимость поиска и внедрения в клиническую практику эффективных методов прогнозирования неблагоприятных исходов.

По результатам исследования установлена взаимосвязь между низкими показателями PAPP-A МоМ и β -ХГЧ МоМ и такими неблагоприятными исходами многоплодной беременности как антенатальная гибель плода и преждевременные роды.

Продемонстрированы различия между группами женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО (группа ЭКО) и спонтанной беременностью (группа СБ): в группе СБ имело место достоверно большее количество преждевременных родов. Это обусловлено большей встречаемостью монохориального многоплодия в данной группе. Как известно, монохориальные двойни ассоциируются с большим количеством осложнений, связанных именно с особенностью единой плаценты. Это демонстрирует важность более тщательного дородового наблюдения женщин с монохориальными двойнями по сравнению с беременными дихориальными двойнями.

Эффективность пренатального биохимического скрининга первого триместра при многоплодной беременности с оценкой PAPP-A МоМ и β -ХГЧ МоМ показана не только с целью выделения групп риска анеуплоидий у плодов, но и для прогнозирования осложнений многоплодной беременности.

Таким образом, поставленная автором работы задача – оценка значимости биохимических маркеров в прогнозе перинатальных исходов при многоплодии полностью

решена

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования – планировании, сбора материалов исследования, оценке и обобщении результатов. Соискатель принимала участие в проведении ультразвукового исследования первого триместра и консультировании по результатам биохимического анализа, курировала пациенток. Все исследования, проведенные беременным, проводились лично соискателем, анализ литературных данных, выбор методологии, разработка дизайна исследования также проведены соискателем. Соискатель курировала большинство пациентов, оформляла медицинскую документацию, вела обработку полученных данных с использованием надлежащих методов статистического анализа. Диссертанту принадлежит ведущая роль в написании научных статей по результатам работы, общая численность которых соответствует пяти (из них – четыре в Skopus)

Апробация материалов диссертации. Состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол №8 от 17 марта 2020 года. Диссертация рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно по пунктам 1,2,3,4 паспорта акушерства и гинекологии.

Материалы диссертации были представлены и доложены на Международном симпозиуме «Фетальное неонатальное сердце. Путь во взрослую жизнь» 29.06-30.06.2020, Санкт-Петербург;

Общая оценка представленной работы положительная. Принципиальных замечаний по диссертационной работе.

Заключение

Таким образом, диссертация Цибизовой Валентины Ивановны на тему: «Значимость биохимических маркеров в прогнозе перинатальных исходов при многоплодной беременности» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи в прогнозе неблагоприятных исходов беременности в

группе с многоплодием (при спонтанном зачатии или ЭКО), имеющей важное значение для развития акушерства и гинекологии, что 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 автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.01- Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Цибизовой Валентины Ивановны обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Протокол № 09 от 29.03.2021

доктор медицинских наук, профессор

директор ГБУЗ МО МОНИИАГ



В.А. Петрухин

Подпись доктор медицинских наук, профессор Петрухина Василий Алексеевича
«заверяю»

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИИАГ

доктор медицинских наук.



И.Г. Никольская

Контактная информация:

ГБУЗ МО МОНИИАГ

101000, г.Москва, ул. Покровка, д.22а

тел.+7(495)011-00-42, сайт: moniag.ru