

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



_____ Д.В. Бутнару

_____ 20 22 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертация «Особенности течения постнатального периода у новорожденных детей от осложненных многоплодных монохориальных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первого Московского государственного медицинского

университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Шакая Марика Нугзаровна, 14.09.1989 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2013 году по специальности 31.05.01 Лечебное дело.

В 2016 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно - педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.08 - Педиатрия. Отчислена из аспирантуры в 2019 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов 1474/АО от 06.06.2022 года в ФГАОУ ВО Первый Московским государственным медицинским университетом имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время работает в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных имени профессора А.Г.Антонова.

Научный руководитель:

Ионов Олег Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова федерального государственного бюджетного учреждения «Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Особенности течения постнатального периода у новорожденных детей от осложненных многоплодных монохориальных беременностей с синдромами фето-фетальной

трансфузии и селективной задержки роста плода», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия является законченной научно - квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям;

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Изучение многоплодной беременности в настоящее время является крайне актуальной темой в связи с увеличением ее распространенности, обусловленной широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий. При многоплодной беременности повышена частота развития таких осложнений, как: самопроизвольные аборт и преждевременны роды, гестационная артериальная гипертензия, кровотечения (как при беременности, так и послеродовые), анемия, преждевременный разрыв плодных оболочек и многие другие (Александрова Н.В., Баев О.Р., Иванец Т.Ю., 2012). Монозиготная двойня после применения вспомогательных репродуктивных технологий возникает в 0,6 - 12,5 % случаев по разным данным, а соответственно, в результате этого увеличивается и количество монохориальной многоплодной беременности (Н.А. Макацария, 2014).

Самыми тяжелыми осложнениями монохориальной многоплодной беременности являются такие состояния как синдром фето-фетальной трансфузии и селективная задержка роста плода (R. Cincotta, S. Kumar., 2016). Данные осложнения, как правило, развиваются с 15 по 26 неделю беременности

и при отсутствии своевременной диагностики, а главное, неверной тактике лечения, имеют риск неблагоприятного исхода до 90% (С. Denise, 2016).

Синдром фето - фетальной трансфузии встречается с частотой до 26% и характеризуется высокой перинатальной смертностью - 15-17% от всех перинатальных потерь при многоплодной беременности (Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Многоплодная беременность - ММА им. Сеченова, 2003, Lynn I. Simpson 2013 г).

Согласно литературным данным распространенность синдрома селективной задержки роста плода колеблется от 10 до 20% (Dan V. Valsky и соавт, - 2010 г, K Fujioka и соавт. 2014 г).

У новорожденных с клиническими проявлениями данных синдромов наблюдаются достоверно большее число осложнений периода новорожденности: тяжелая асфиксия, анемия, полицитемия, поражение центральной нервной системы, кардиопатии (стеноз легочной артерии, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП) и др) (Сичинава Л. Г., и соавт., 2003; Ramen H. Chmait и соавт. 2015 г). Обзор литературы показал, что у детей с внутриутробной задержкой роста плода достоверно чаще диагностируется РДС требующий терапии путем введения препаратов экзогенного сурфактанта, при этом введение сурфактанта чаще требуют реципиенты, что требует дальнейшего изучения (Erin V. и соавт., 2016). Противоречивые результаты получены при анализе частоты ГЗФАП: среди детей с внутриутробно диагностированным синдромом фето-фетальной трансфузии частота ГЗФАП выше среди реципиентов, однако потребность в проведении хирургической коррекции достоверно чаще отмечается у доноров (Enrico Lopriore 2015).

Наряду с совершенствованием акушерской тактики, направленной на своевременную диагностику и определение оптимальных сроков родоразрешения, важна разработка методов, направленных на оптимизацию интенсивной терапии новорожденным детям от беременностей, осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержкой роста плода

(A. Cristina Rossi, 2014). Особенно важен тот факт, что ввиду преждевременного родоразрешения в изучаемой когорте детей велика доля новорожденных очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), что усугубляет тяжесть течения основного заболевания.

В литературе недостаточно работ посвященных сравнительному анализу исходов среди детей без внутриутробной коррекции фето-фетального синдрома и с внутриутробно проведенной лазерокоагуляцией патологических анастомозов. Есть указания на снижение частоты респираторного дистресс-синдрома новорожденных, в том числе требующего проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (Erin V. McGillick 2016). В то же время недостаточно изучен гемодинамический статус у детей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода, который зачастую обуславливает тяжесть клинической картины в данной группе детей. Отдельные авторы указывают на стойкую артериальная гипотонию в когорте детей с внутриутробно проведенной коррекцией синдрома фето-фетальной трансфузии, однако нет точных данных, в каком случае чаще отмечается данная тенденция, среди доноров или реципиентов (Peter H. Gray и др. 2016)].

Исследования затронули и инфекционно-воспалительный статус у детей с синдромом фето-фетальной трансфузии: частота раннего неонатального сепсиса ниже среди новорожденных с внутриутробно проведенной лазерокоагуляцией анастомозов, но при этом выше в сравнении с группой детей без синдрома фето-фетальной трансфузии (Van Kempen LE, 2016). Частота цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) инфекции так же выше в группе детей с внутриутробно диагностированным синдромом фето-фетальной трансфузии, однако сложно сказать у донора или реципиента тяжелее клиническое течение. У новорожденных доноров с фето-фетальным трансфузионным синдромом в связи с гипоперфузией головного мозга отмечается более высокая восприимчивость центральной нервной системы (ЦНС) к ЦМВ и как следствие более тяжелые неврологические исходы. А у новорожденных реципиентов с фето-фетальным трансфузионным

синдромом гиперволемиа и перегрузка сердца, зачастую приводит к полнокровию и повреждению клеток печени и таким образом она сильнее подвержена вирусному поражению (Junya Nakajima 2010). Исследования пилотные и результаты требуют дополнения.

Такие осложнения монохориальной беременности как синдром фето-фетальной трансфузии и селективная задержка роста плода, как было изложено ранее, достаточно редкие заболевания в популяции. В связи с этим были проведены пилотные исследования направленные на выявление эпигенетических маркеров и изучение экспрессии и полиморфизма ряда генов, с целью определения как частоты развития заболевания, так и частоты осложнений и неблагоприятных исходов (Carmen J Marsit и др., 2013; F. Schreiner и др., 2014). Однако полученные данные дискуссионны.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Соискателем был самостоятельно проведен подбор данных литературы по теме диссертации, выбрана цель и задачи исследования, выполнен подбор пациентов с учетом выделенных критериев включения и исключения. Автором самостоятельно проведены набор материала исследования, интерпретация лабораторно-инструментальных показателей и статистическая обработка данных. Автором лично осуществлялось оказание помощи недоношенным детям в условиях отделения реанимации. Автором самостоятельно проведены написание и публикация полученных результатов;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов. Методики исследований современны и разнообразны. Клинико-анамнестический метод включал в себя изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, течения беременностей и способов родоразрешения. Проанализированы гестационный возраст, масса-ростовые параметры при рождении детей, оценка

по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, особенности течения неонатального периода, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, длительность респираторной терапии, потребность в проведении инотропной терапии, частота развития исходов и осложнений, таких как ретинопатия недоношенных, БЛД, некротизирующий энтероколит (НЭК), ВЖК, ПВЛ. Для оценки состояния ребенка и верификации диагноза инфекционно-воспалительных заболеваний всем пациентам выполнялся комплекс стандартных диагностических процедур в соответствии с внутренними протоколами ОРИТ, включающий в себя: микробиологическое исследование крови, клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, определение уровня С-реактивного белка, уровня прокальцитонина в сыворотке крови, рентгенографию органов грудной клетки при наличии дыхательных нарушений, общий анализ мочи; дополнительно при подозрении на развитие у ребенка явлений сепсиса – скрининг крови методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР), коагулограмма; при подозрении на менингит микробиологическое исследование ликвора, ПЦР-бактериальный, вирусологический и грибковый скрининг ликвора, клиническое и биохимическое исследования ликвора; при подозрении на инфекцию мочевыводящих путей - микробиологическое исследование мочи. Всем новорожденным проводились ультразвуковой скрининг в 1, 3, 7 сутки жизни (с.ж.), далее 1 раз в 7-10 дней, по показаниям раньше. Оценивали наличие кровоизлияний во внутренние органы, в т.ч. внутримозговые кровоизлияния. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилось детям с поражением ЦНС. Исследование выполнялось на фоне седации, достигаемой путем ингаляционного ведения препарата Севофлуран или в/в введения препарата Диазепам. При исследовании использовалась специализированная педиатрическая катушка. Рентгенография органов грудной клетки проводилась в 1 с.ж., далее при сохранении дыхательных нарушений в плановом порядке соответственно клиническим протоколам ОРИТН. Сведения о каждом пациенте были занесены в базу данных ПК, выполненную в стандартной форме

программного приложения Excel (версия: Microsoft Office Excel 2018). Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 и StatTech v. 1.2.0. При нормальном распределении количественной переменной вычисляли среднее арифметическое (M), среднюю ошибку ($\pm m$), 95% доверительный интервал (ДИ). При ненормальном распределении количественных переменных для каждого параметра вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) 25–75-го перцентиля. Для качественных данных определяли показатель частоты (%), для оценки влияния факторов риска рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ. Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах использовали методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента). При распределении признаков, отличающихся от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Для попарного сравнения количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Сравнение дихотомических данных и установление статистически значимых различий между ними проводили с помощью метода χ^2 Пирсона (для его вычисления прибегали к построению таблицы «2×2»), а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи одной зависимой переменной с несколькими независимыми переменными применяли метод построения древа решений CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается объемом исследований и использованием большого комплекса методов исследований. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полной мере отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований. Данные,

представленные в диссертации, полностью соответствуют первичным материалам;

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

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

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

Впервые проведен сравнительный анализ состояния новорожденных детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС), у которых проводилась внутриутробная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты и детей без проведенного внутриутробного лечения;

Впервые проведено определение необходимого объема первичной реанимационной в родильном зале и научно обоснован дифференцированный подход к выбору стартовой респираторной терапии у детей, родившихся в результате многоплодной монохориальной беременности, осложненной синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода.

Впервые изучены предрасполагающие факторы, частота и характер инвалидизирующих осложнений – внутрижелудочковые кровоизлияния 3 степени (ВЖК), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), тяжелые геморрагические поражения ЦНС, бронхолегочная дисплазия (БЛД) тяжелая форма, ретинопатия 3 стадии - у детей, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Выявлено, что дети от многоплодных беременностей имеют высокий риск перинатальной патологии. Если же речь идет о многоплодной монохориальной беременности осложненной синдромами ФФТС и синдромом

селективной задержки роста плода (ССЗРП) риски возрастают в более чем 2 раза. Летальность в группе детей от таких беременностей выше, чем среди одноплодных или детей от дихориальных беременностей. В связи с чем, возникает потребность углубленного изучения неонатального периода этих пациентов, для разработки клинических рекомендаций направленных на индивидуализированный подход в самой компрометированной группе детей.

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

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В научной работе соискателем была поставлена и решена цель - оптимизация тактики выхаживания новорожденных, родившихся в результате осложненной многоплодной монохориальной беременности. Научно обоснован комплекс лечебно-профилактических мероприятий для выхаживания этой группы детей. Благодаря усовершенствованной методике снизилась летальность, частота тяжелых инвалидизирующих осложнений и снизилась длительность госпитализации детей в условиях отделений реанимации и патологии новорожденных.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации 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» внедрены в лечебный процесс отделения реанимации и интенсивной терапии им. профессора А.Г. Антонова НМИЦАГИП имени В. И. Кулакова. (Акт № 91 от 06.06.2022 г.). Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации 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» внедрены в учебный процесс кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова при изучении дисциплин Неонатологии, читаемых студентам/аспирантам по направлению подготовки специальности 3.1.21. Педиатрия (Акт № 92 от 06.06.2022г)

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Особенности течения постнатального периода у новорожденных детей от осложненных многоплодных монохориальных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода» (исполнитель – Шакая Марика Нугзаровна). Выписка из протокола № 01-18 от 17.01.2018);

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствуют форме паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют формуле и области исследования специальности;

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в публикациях.

По результатам исследования автором опубликовано 4 печатные работы, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. **Шакая М.Н.**, Крэг-Йенсен О.А., Ионов О.В. «Особенности течения неонатального периода у новорожденных от многоплодных беременностей осложненных синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода». // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2018 г Том 6 №4 стр. 58-62
2. **Шакая М.Н.**, Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Костюков К.В., Гладкова К.А., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Голубцова Ю.М., Рындин А.Ю., Зубков В.В. «Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности» // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** 2019 г. Том 7 №2 стр. 24-32

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1. Костюков К.В., **Шакая М.Н.**, Ионов О.В. «Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни». // **Акушерство и гинекология** 2020 г; № 5 стр. 78-84. [Scopus]
2. Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А., **Шакая М.Н.**, Ионов О.В., Тетрашвили Н.К. «Перинатальные исходы монохориальной многоплодной беременности осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом» // **Акушерство и гинекология** 2020 г №9 стр. 81-87.[Scopus]

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» XII Всероссийский образовательный конгресс (г. Москва, 2019 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа 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» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на заседании кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 12 чел.

Результаты голосования: «за» – 12 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 11-22 от 18.11.2022 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий кафедрой неонатологии
Клинического института
детского здоровья имени Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(Сеченовский Университет)



Д. Н. Дегтярев