

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Павловой Наталии Григорьевны на диссертационную работу Ярыгиной Тамары Александровны на тему «Прогнозирование риска рождения маловесного для гестационного возраста плода по результатам скрининговых исследований», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 – Акушерство и гинекология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

### Актуальность исследования

Задержка роста и развития плода занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, однако, в акушерстве, перинатологии, ультразвуковой диагностике до сих пор остается широкий круг дискуссионных вопросов, относящихся как к формулировкам основных определений, характеризующих отставание темпов роста плода от нормативных значений, так и пренатальной диагностике этого жизнеугрожающего для плода состояния, сроков и способов родоразрешения в его интересах, критериям оценки функционального состояния новорожденного, позволяющим в полной мере учитывать развитие жизнеобеспечивающих систем их организма и, прежде всего, ЦНС. Если задержку роста и развития плода расценивают как универсальную реакцию на многообразные экзо- и эндогенные факторы, в патогенезе которых главенствующую роль играет плацентарная дисфункция, то хорошо известно и другое состояние, когда рождение маловесных детей ассоциировано, преимущественно, с конституциональными особенностями родителей. Наибольшую сложность представляет пренатальная интерпретация результатов фето- и доплерометрических исследований у т.н. плодов малых к сроку гестации, результаты которой ложатся в основу акушерских решений при выборе тактики ведения беременности, сроков и способов родоразрешения. С одной стороны, имеются данные о том, что у малых к сроку плодов при нормальных доплерометрических значениях в артерии пуповины могут наблюдаться неблагоприятные перинатальные исходы, в том

числе неврологические. С другой стороны, необоснованное включение пациенток в группу высокого риска сопровождается большим количеством дополнительных ультразвуковых исследований, госпитализаций, необоснованных оперативных родоразрешений в интересах плода. Ложноотрицательные результаты в отношении диагностики у плодов задержки развития приводят к нарушению алгоритма ведения такой беременности, неадекватному интранатальному и постнатальному, прежде всего неврологическому, сопровождению.

Развитие пренатальной диагностики наследственных заболеваний и пороков развития плода, внедрение скрининговых алгоритмов для формирования групп их риска расширило возможности использования компонентов этого скрининга для прогноза акушерских осложнений, в том числе задержки роста плода, поскольку в него включены, помимо ультразвуковых, биохимические маркеры, по которым можно судить о транспортной, синтетической функции плаценты, адекватности процессов имплантации и плацентации. Уже в 2004 году нам удалось показать, что в сроки второго скрининга уровень АФП в крови беременных обратно коррелирует с массой и ростом новорожденного, а повышенный уровень ХГ сопряжен с развитием плацентарной недостаточности и задержки роста плода. После переноса комбинированного скрининга в 1 триместр, внимание исследователей привлек ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А), который вырабатывается синцитиотрофобластом и экстраворсичатым цитотрофобластом, связывает гепарин и ингибирует эластазу гранулоцитов. Считают, что РАРР-А модулирует иммунный ответ материнского организма и является одним из факторов, обеспечивающих нормальное развитие и функционирование плаценты, ингибируя протеин 4 и связывая инсулиноподобный фактор роста. В последние десятилетия особое внимание уделяется изучению широкого спектра про- и противоангиогенных факторов, в т.ч. экспрессии эндотелиального (VEGF) и плацентарного

(PLGF) факторов роста сосудов, контролирующих адекватный васкуло- и ангиогенез в плаценте, а также сопоставлению их экспрессии с доплерометрическими параметрами плацентарного кровообращения. Широкий спектр исследований посвящен изучению предсказательной ценности каждого биохимического маркера, их комбинации и сочетаний с доплерометрическими параметрами маточно-плацентарного кровотока, данными анамнеза матери, ее среднего артериального давления и других показателей в отношении прогноза рождения маловесного ребенка и ребенка с ЗРП. Однако в литературе имеются множественные зарубежные исследования, в которых было установлено, что эффективность этих моделей, основанных на единственном биохимическом маркере, их комбинации или сочетании с другими биофизическими факторами, в общей популяции беременных, как правило, недостаточна, она повышается либо у пациенток групп риска в отношении рождения ребенка с задержкой роста, либо при значительном расширении спектра изучаемых маркеров, что неизбежно приводит к экономической нецелесообразности проведения такого скрининга. В нашей стране рядом авторов также были проведены подобные немногочисленные когортные исследования у пациентов групп риска, установившие их разную эффективность в зависимости от дополнительных факторов, включенных в скрининг. Однако, несмотря на широкое внедрение в нашей стране в 1 триместре беременности комбинированного скрининга на наличие хромосомных заболеваний и врожденных пороков развития плода оценка его эффективности в отношении прогноза рождения ребенка с задержкой роста плода с учетом материнских факторов в общей популяции беременных нашей страны не проводилась. Кроме того, дискуссионным остается вопрос о необходимости проведения с этой целью 3 скрининга, его оптимальных сроков и доплерометрических исследований при его выполнении.

Таким образом, тема диссертационного исследования Ярыгиной Тамары Александровны по изучению возможности составить прогноз риска рождения маловесного для гестационного возраста плода по результатам скрининговых исследований в общей российской популяции беременных является актуальной, имеющей важную клиническую значимость.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Исследование носило проспективный характер и в него были включены 2500 беременных, прошедших в первом триместре скрининг на наличие наследственных заболеваний и пороков развития плода, из числа которых по результатам скрининга были исключены те пациентки, у которых подтвердилась патология плода, а также те, исходы беременности у которых не удалось уточнить. Таким образом, основную когорту исследования составили 2076 пациенток, из которых у 137 (6,67%) беременность закончилась рождением маловесного ребенка, который был определен соискателем как масса новорожденного менее 10 перцентиля для гестационного возраста. Частота данного осложнения соответствовала таковой по данным общероссийской статистики и значимо от нее не отличалась, что позволило соискателю экстраполировать результаты своего исследования на популяцию.

Случаи рождения маловесных детей были ранжированы на подгруппы в зависимости от срока беременности на момент родоразрешения. Это позволило стратифицировать изучаемые клиничко-анамнестические, биофизические и биохимические факторы риска по степени их значимости, установив максимально значимые из них для прогноза рождения маловесного плода в преждевременных и срочных родах.

Статистическая обработка данных выполнена согласно современным требованиям, для анализа данных применены современные статистические калькуляторы и программы, выбраны надежные математические алгоритмы.

Цель и задачи исследования отражают полученные в результате окончания исследования данные и сделанные на их основе выводы.

### **Научная новизна**

Идея и реализация исследования, отражающего популяционное прогнозирование рождения маловесного для гестационного возраста плода, являются новыми для российского акушерства. Впервые проведено отечественное исследование на большой когорте пациенток, где были не только проанализированы с помощью современных статистических методов прогностические возможности традиционно оцениваемых материнских факторов риска, а также более современных, но уже вошедших в рутинную клиническую практику, биофизических и биохимических показателей, но и включенного в официальные диагностические протоколы только в январе 2021 года комбинированного скрининга по выявлению плодов с задержкой роста. Было установлено, что практическое применение официально утвержденного порогового значения риска, равного  $\leq 1:100$ , будет соответствовать параметрам чувствительности выявления случаев последующего рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка равным 51,5% и 29,0% при специфичности 86,6%. При этом автором были предложены оптимальные пороговые значения риска, равные  $\leq 1:141$ , позволяющие прогнозировать 78,4% случаев рождения недоношенного и 41,0% случаев рождения доношенного маловесного ребенка при уровне ложноположительного результата равного 20%.

Удалось установить, что ложноположительный результат первого скрининга на наличие хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода значительно увеличивает риск (относительный риск 4,1) рождения маловесного ребенка, особенно в преждевременных родах (относительный риск 24,4).

Было показано, что сочетание ложноположительного риска хромосомных аномалий и высокого риска рождения маловесного плода по

результатам комбинированного скрининга является основным предиктором развития у беременной после 22 недель таких осложнений как преждевременные роды, рождение недоношенного маловесного плода, госпитализации ребенка в отделение реанимации и перинатальной гибели.

Важным достижением исследования является корректное сопоставление полученных автором оригинальных результатов прогностических возможностей ультразвуковых, включая доплерометрические, параметров, выраженных не в абсолютных значениях, а в процентилях соответственно сроку гестации, с подобными результатами крупных зарубежных исследований последних лет.

### **Практическая значимость**

Впервые установлена более высокая чувствительность комбинированного скрининга, недавно внедренного в практическое здравоохранение РФ, по сравнению с таковой по отдельным факторам для формирования группы беременных, имеющих риск рождения маловесных детей в преждевременных родах, а также наблюдения за темпом роста плода в третьем триместре беременности с целью антенатального выявления маловесных плодов в срочных родах.

Сопоставлена результативность регламентированного в нашей стране в 30-33 недели беременности ультразвукового исследования для пациенток высокого перинатального риска и предлагаемого в зарубежных рандомизированных исследованиях осмотра в 35-36 недели для всех беременных. Показано, что чувствительность прогноза рождения доношенного маловесного плода соответствует в первом случае 29% , а во втором - 50%, что свидетельствует о необходимости пересмотра сроков проведения ультразвуковых исследований в третьем триместре беременности. С помощью ROC-анализа автором определены оптимальные для российской популяции значения предполагаемой массы плода требующие дополнительного динамического наблюдения, предложены

новые параметры кровотока, использование которых по данным автора позволит оптимизировать оценку состояния плацентарного в клинической практике.

Автором разработан алгоритм дополнительного обследования пациенток новой группы акушерского риска: имеющих ложноположительный риск хромосомной патологии плода при пролонгировании беременности и при самопроизвольном ее прерывании.

Разработан общий этапный алгоритм, внедрение которого повышает пренатальное выявление плодов, имеющих риск родиться маловесными до 80-90%, что обеспечит снижение перинатальной заболеваемости и смертности.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа Ярыгиной Тамары Александровны изложена в традиционном стиле согласно классическому плану и имеет четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводы и практические рекомендации, список литературы, а также приложение. Работа изложена на 150 страницах, иллюстрирована 20 рисунками и 28 таблицами.

Введение подробно раскрывает актуальность темы выбранного исследования, научную новизну и практическую значимость. Поставленные цели и задачи отражают полученные данные и не противоречат использованным материалам и методам. Положения, выносимые на защиту, логичны и отражают основные результаты работы.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления о клинической значимости и возможностях прогнозирования рождения маловесного плода. Отдельные подглавы посвящены состоянию прогнозирования данного осложнений в Российской Федерации и других странах мира. Проведенный анализ литературы дает основание обсудить целесообразность проведения комбинированного скрининга в общей

популяции беременных для формирования группы риска по развитию маловесного плода и новорожденного, базирующегося на перцентильной оценке предполагаемой массы плода и доплерографических параметров плацентарного кровотока. В качестве замечания, хотелось бы видеть в тексте инициалы зарубежных авторов, исследования которых обсуждаются в обзоре литературы.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, содержатся данные, отражающие дизайн исследования, критерии включения и не включения, характеристики групп и подгрупп. Существенно, что автор использует в качестве референсных интервалов для изучаемых параметров значения, предложенные лидерами перинатальной медицины - консорциумом Intergrowth-21<sup>th</sup> и Фонд Медицины Плода (The Fetal Medicine Foundation).

Четвертая глава посвящена анализу собственных результатов. Диссертантом проведен глубокий детальный анализ клиничко-анамнестических характеристик пациенток с нормальной и малой массой ребенка при рождении. Анализируемые факторы ранжированы в зависимости от срока родоразрешения, что способствует формированию групп стратификации рисков. Проведенный анализ отражает комплексный подход автора за счет, не только большого числа проведенных исследований в различные сроки беременности, но и значительно количества проанализированных ультразвуковых и доплерографических данных. Данные иллюстрированы большим количеством диаграмм, гистограмм и графиков.

Обсуждение собственных данных проведено в сравнении с результатами, полученными в других известных литературных источниках. В данной главе автор обстоятельно анализирует собственные данные, оценивает взаимосвязь исходов с факторами риска. Обсуждение полученных



собственных данных хотелось бы дополнить и расширить рассуждениями о возможном патогенезе выявленных феноменов.

Диссертация написана в научном стиле, содержит большое количество пояснений, легко читается, однако содержит ряд редакционных неточностей при употреблении терминов «задержка роста плода», «малый к сроку гестации плод», «маловесный плод». Список литературы и заявленные в нем источники, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным публикациям. Объем библиографии составляет 221 источник, 190 из которых являются иностранными.

Основное содержание диссертационной работы отражено в 21 опубликованной работе, в том числе 7 статьях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Автореферат диссертации отражает ее основное содержание.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой диссертации нет. При изучении работы появилось несколько вопросов:

- 1) Принимали ли Вы во внимание при анализе исходов, какой характер, спонтанный или индуцированный, носило родоразрешение у Ваших пациенток?
- 2) Как Вы считаете, какие факторы негативно влияют на эффективность Вашего алгоритма?
- 3) Не связано ли расхождение пороговых значений риска официального протокола и Вашего алгоритма с тем, что первый ставит задачу прогнозировать рождение плодов с задержкой роста, а второй – всех маловесных плодов?

### **Заключение**

Диссертационная работа Ярыгиной Тамары Александровны на тему «Прогнозирование риска рождения маловесного для гестационного возраста плода по результатам скрининговых исследований» является завершенной

