

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии»

доктор медицинских наук, профессор

Петрухин В.А.



_____ 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Ярыгиной Тамары Александровны «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» и 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Ярыгиной Тамары Александровны посвящена оптимизации прогнозирования рождения маловесного плода на популяционном уровне и разработке алгоритма формирования беременных группы высоко риска на основании результатов комбинированного скрининга первого триместра беременности и показателей ультразвукового и доплерографического исследования третьего триместра беременности.

Несмотря на достижения современной медицинской науки недостаточный рост плода остается одним из самых значимых осложнений

беременности, связанных с высокой частотой перинатальной заболеваемости, смертности (Malacova et al. 2018, McEwen et al 2018, Chiossi et al. 2017) развитием поздних соматических и психоневрологических заболеваний у ребенка, снижающих качество и продолжительность его предстоящей жизни (Colella et al 2018, Vollmer et al 2019, Sacchi et al 2020) увеличивающих финансовую нагрузку на систему здравоохранения государства (Lim et al 2009, Marzouk et al 2017).

С учетом отсутствия доказательно эффективного лечения плацентарной дисфункции основным методом предотвращения случаев рождения маловесного ребенка и ассоциированных перинатальных гипоксических осложнений на настоящий момент является профилактическое назначение аспирина пациенткам группы высокого риска (Nawathe et al 2018, Groom et al 2018, Roberge et al 2017). С учетом обязательного начала профилактического курса до 16 недель беременности задачей первостепенной важности является раннее прогнозирование данного осложнения. Научные данные свидетельствуют о низкой эффективности прогнозирования как на основании материнских факторов риска (Sovio et al 2015, Monier et al 2015), в особенности для первородящих пациенток (McCowan et al 2013), так и на основании отдельных биофизических и биохимических показателей скрининга (Zhong et al 2015, Heazell et al 2019, Velauthar et al 2014). Наибольший интерес для клинической практики представляют комбинированные алгоритмы прогнозирования, один из которых, предложенный Фондом Медицины Плода (Poop et al 2013) для предикции рождения недоношенного маловесного ребенка, имеет на настоящий момент общероссийское применение, не пройдя, однако, валидацию внутри нашей страны. В прогнозировании рождения доношенных маловесных детей ведущую роль имеет ультразвуковое исследование в третьем триместре беременности, при чем сроки его проведения, критерии показателей предполагаемой массы плода и доплеровских показателей кровотока, активно обсуждаемые в зарубежных публикациях (Sovio et al 2015, Ciobanu

et al 2019, Roma et al 2015), в Российской Федерации еще не изучены.

В связи с вышесказанным, оценка эффективности популяционного алгоритма первого триместра беременности, а также разработка комплексного последовательного этапного алгоритма действий, направленных на прогнозирование рождения маловесного плода в недоношенные и доношенные сроки в безвыборочной популяции остается одной из первостепенных задач, а актуальность выбранной диссертантом темы не вызывает сомнений и представляет научный и практический интерес.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

При выполнении данной работы автором был проведен комплексный анализ клинико-anamnestических данных 2076 беременных, вошедших в исследование в соответствии с критериями включения, не включения и исключения. Критериями включения являлись: одноплодная беременность с живым плодом в полости матки на момент проведения ультразвукового исследования в первом триместре и согласие пациентки на участие в исследовании. Критериями не включения являлись: отсутствие сердечной деятельности плода на момент проведения ультразвукового исследования в первом триместре, многоплодная беременность и отсутствие согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования являлись: выявленные патологии плода или новорожденного: врожденные пороки развития, водянка, гемолитическая болезнь, внутриутробная инфекция, хромосомные аномалии и отсутствие данных об исходах

Всем пациенткам был проведен комбинированный скрининг с расчетом риска хромосомных аномалий и задержки роста плода, по результатам которого сформированы группы исследования, для которых были детально изучены особенности течения беременности, проведен сравнительный анализ частоты развития осложнений и неблагоприятных

исходов. Впервые в Российской Федерации рассчитаны показатели относительного риска осложнённого течения беременности у пациенток с ложноположительным риском хромосомных аномалий, высоким риск задержки роста плода и сочетанием указанных рисков. Аргументирована целесообразность дополнительного наблюдения за пациентками группы риска, предложены диагностические шаги для случаев пролонгирования и самопроизвольного прерывания беременности.

В исследовании установлены оптимальные для российской популяции значения индивидуального риска задержки роста плода, статистически продемонстрирована необходимость проведения ультразвукового исследования в 3 триместре беременности для эффективного прогнозирования рождения доношенного маловесного плода.

Диссертантом проведен анализ всех современных показатели ультразвуковой доплерографии кровотока в системе «мать-плацента-плод», включая церебрально-плацентарного и церебрально-плацентарного маточного отношений, доказана максимальная прогностическая эффективность последнего (AUC 0,99) в сравнении со всеми ранее применяемыми параметрам (AUC 0,56 – 0,95) ($p < 0,05$).

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Доказано значимое повышение чувствительности прогнозирования рождения маловесного ребенка при применении комбинированного алгоритма скрининга первого триместра беременности (81,1%) в сравнении с прогнозированием по отдельным факторам риска (до 45%) ($p < 0,05$).

Определены значения оптимальных порогов отсечки риска по данным комбинированного скрининга ($\leq 1:141$), применение которых позволяет достичь максимальной эффективности прогнозирования для российской популяции: позволяющие в 1 триместре беременности прогнозировать 78,4%

случаев рождения недоношенного и 41,0% случаев рождения доношенного маловесного ребенка с 20,0% уровнем ложноположительных результатов.

Установлено влияние сочетания рисков хромосомных аномалий и задержки роста плода по результатам комбинированного скрининга первого триместра на повышение частоты последующих осложнений и неблагоприятных исходов беременности (до 3,1-195 раз) ($p < 0,05$).

Определены наиболее значимые для прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка значения предполагаемой массы плода и оптимальные сроки для проведения ультразвукового исследования в третьем триместре беременности. Установлены критерии отнесения пациенток к группам высоко и низкого риска.

Впервые в Российской Федерации были предложены разработанные референсные интервалы церебрально-плацентарного маточного отношения, необходимые для внедрения показателя в клиническую практику.

Работой достоверно показаны наиболее значимые критерии высокого риска рождения маловесного ребенка, выявляемые в популяции по результатам скрининговых исследований и разработан этапный алгоритм, позволяющий эффективно прогнозировать рождение недоношенного и доношенного маловесного ребенка, что при внедрении в клиническую практику позволяет снизить неонатальные осложнения и улучшить перинатальные исходы.

Таким образом, полученные результаты чрезвычайно важны для практического здравоохранения и могут быть использованы в клинической практике акушеров-гинекологов.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность данных исследования подтверждается репрезентативной выборкой, объем которой, необходимый для статистической мощности исследования равной 90%, Подготовка, статистический анализ и

интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа, которые соответствуют поставленной цели и задачам.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения MedCalc (Бельгия) и GraphPad Prism 8 (США). Для оценки различий между группами по количественным переменным с нормальным распределением применялся *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, при отклонении от нормального распределения количественных переменных использовался *U*-тест Манна–Уитни. Тест Шапиро–Уилка применялся для проверки формы распределения. Точный критерий Фишера применялся для оценки различий между группами по качественным признакам.

Для оценки прогностической точности алгоритма строилась характеристическая кривая (ROC) и применялся ROC-анализ с оценкой площади под кривой (Area under Curve (AUC)).

Однофакторный анализ проводился для определения относительного риска развития осложнений беременности у пациенток с положительными результатами комбинированного скрининга в сравнении с пациентками группы контроля. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, приложения. Работа изложена на 150 страницах печатного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 28 таблицами. Библиографический указатель включает 221 работы цитируемых авторов, из них 31 — на русском

и 190 - на иностранных языках.

Результаты диссертационной работы иллюстрированы рисунками и таблицами, что облегчает восприятие и понимание материала.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 21 печатная работа, в том числе 1 статья, опубликованная на английском языке в международном журнале, входящем в базы данных Scopus и Web of Science, 7 статей (4 оригинальных и 3 обзорных) опубликованы в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК («Ультразвуковая и функциональная диагностика», «Лучевая диагностика и терапия»), 13 работ опубликованы в материалах конференций и форумов, в том числе 3 - в международном журнале на английском языке.

По материалам работы сделаны доклады на английском языке: XXVI Европейский конгресс перинатальной медицины (Санкт – Петербург, 2018); 27 и 29 Всемирные Конгрессы Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии ISUOG (Сингапур, 2017; Берлин, 2019). Материалы диссертационной работы доложены на 21 российском и международном конгрессах и конференциях на русском языке.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании межклинической конференции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 20 августа 2020 года. Апробация диссертации прошла на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 7 сентября 2020 года (протокол №27).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты проведенного исследования Ярыгиной Тамары Александровны используются в работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в систему здравоохранения, что позволит усовершенствовать прогнозирование рождения маловесного плода, улучшить перинатальные исходы на популяционном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ярыгиной Тамары Александровны «Прогнозирование риска рождения маловесного для гестационного возраста плода по результатам скрининговых исследований», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» и 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия», является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – оптимизация алгоритма диагностики маловесных плодов по результатам скрининговых исследований.

Диссертационная работа Ярыгиной Тамары Александровны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 - «Акушерство и гинекология» и 14.01.13 - «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Ярыгиной Тамары Александровны «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» и 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия», обсужден и утвержден на заседании научных сотрудников и врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области 02.04.2021 года (протокол № 11).

Рецензент:

заслуженный деятель науки
Московской области,
руководитель отделения
ультразвуковой диагностики
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук

Чечнева Марина Александровна

Подпись руководителя отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Чечневой Марины Александровны «заверяю»:

Учёный секретарь ГБУЗ МО
«Московский областной
научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»,
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

адрес: 101000 Москва, ул.Покровка, 22А
тел: 8 (926) 600 – 39- 66
e-mail: marina-chechneva@yandex.ru