

## Заключение

диссертационного совета Д 208.125.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации 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.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

*разработана* научная концепция, предполагающая комплексный анализ данных при определении факторов высокого риска рождения маловесного плода, позволившая повысить точность прогнозирования данного осложнения и улучшить перинатальные исходы на популяционном уровне,

*предложены* оригинальные суждения по определению рисков развития перинатальных осложнений на основании результатов комбинированного скринингового исследования первого триместра беременности на задержку роста и хромосомные аномалии плода,

*доказано* наличие зависимости частоты неблагоприятных исходов беременности и ложноположительного риска хромосомных аномалий плода по результатам комбинированного скрининга первого триместра беременности,

*введены* измененные трактовки и принципы интерпретации комбинированных показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовой системе и критериев оценки предполагаемой массы плода по данным ультразвукового исследования в третьем триместре беременности.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* методики, расширяющие границы применимости комбинированного скрининга первого триместра беременности, в первую очередь, благодаря расчету оптимальных для российской популяции пороговых значений индивидуальных рисков задержки роста плода,

*применительно к проблематике диссертации эффективно использован* комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе ультразвукового и



доплерографического исследования плода в третьем триместре беременности с получением обладающих новизной результатов, касательно эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного для гестационного возраста плода;

*изложены* аргументы, свидетельствующие о целесообразности проведения ультразвукового исследования в третьем триместре беременности в общей популяции беременных;

*раскрыты* несоответствия и недостаточная прогностическая эффективность ультразвукового исследования в третьем триместре беременности, проводимого в общепринятые сроки 30-33 недели гестации с применением пороговых значений предполагаемой массы плода  $\leq$  10-го перцентиля в отношении случаев рождения доношенного маловесного для гестационного возраста плода;

*изучены* причинно-следственные связи, анамнестические, клинические, биофизические и биохимические факторы риска, приводящие к замедлению внутриутробного роста и рождению маловесного для гестационного возраста плода. Полученные в ходе исследования оригинальные данные, позволяют утверждать, что в прогнозировании случаев рождения недоношенного маловесного для гестационного возраста плода, комбинированный скрининговый алгоритм первого триместра беременности обладает наибольшей эффективностью (AUC 0,836; 95% ДИ: 0,819–0,852), с оптимальными для российской популяции пороговыми значениями риска  $\leq$  1: 141, обеспечивающими чувствительность прогнозирования 78,4% при специфичности 80,0%. Максимальная эффективность прогнозирования рождения доношенного маловесного для гестационного возраста плода в общей популяции беременных достигает максимальной эффективности 87,9% при специфичности 78,9% при проведении ультразвукового исследования в 35-36 недель беременности при выборе пороговых значений предполагаемой массы плода  $\leq$  23-го перцентиля (AUC 0,888; 95%-й ДИ 0,818 – 0,958),

*проведена модернизация* существующих алгоритмов ведения беременности с высоким риском задержки роста плода, предложен способ формирования когорты пациенток, которым целесообразно проведение доплерографического исследования кровотока в маточно-плацентарно-плодовой системе в третьем триместре беременности с расчетом церебрально-плацентарно-маточного отношения как показателя с максимальной прогностической эффективностью (AUC 0,997; 95%-й ДИ 0,995 – 1,000), предложены пути дальнейшего антенатального менеджмента.

**Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:**



*разработаны и внедрены* в практическую деятельность отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики и клинических лабораторий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые алгоритмы прогнозирования рождения маловесного для гестационного срока плода на основании результатов комбинированного скрининга первого триместра беременности, включающего клиничко-анамнестические, биохимические и биофизические показатели; и результатов ультразвукового и доплерографического исследования третьего триместра беременности,

*определены* перспективы практического использования ранжирования пациенток с учетом результатов комбинированного скрининга первого триместра беременности на хромосомные аномалии и задержку роста плода с целью формирования целевых групп и оптимизации их дальнейшего ведения, а также прикладные возможности впервые исследуемого церебрально-плацентарно-маточного отношения с разработанными референсными интервалами, необходимыми для внедрения в клиническую практику;

*создана* система практических рекомендаций и алгоритм формирования когорты пациенток высокого рождения маловесного для гестационного возраста плода и их антенатального менеджмента;

*представлены* методические рекомендации на основании результатов комбинированного скрининга первого триместра беременности, данных ультразвукового и доплерографического исследования третьего триместра беременности клиничко-анамнестических данных, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации ведения беременных высокого риска рождения маловесного для гестационного возраста плода.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методик. Расчет значений риска комбинированного скрининга на хромосомные аномалии и задержку роста плода проводился с использованием специализированного компьютерного программного комплекса Astraia Software (ПК Astraia Software) (version 2.8, 3.0) (Германия). Биохимический анализ проводился на анализаторе DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, США). Артериальное давление измерялось с помощью автоматического сфигмоманометра (OMRON Healthcare Europe B.V. Hoofddorp, Нидерланды) по международным правилам для беременных. Ультразвуковые и доплерографические исследования проводились на ультразвуковой системе Voluson E8 Expert (GE Healthcare, Австрия) с использованием 4D внутриволостного мультисекторного



датчиков (5 – 13 MHz) и 4D трансабдоминального конвексного мультимодального датчика (2 – 8 MHz).

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными литературными и экспериментальными данными по теме диссертации;

*идея базируется* на анализе данных международных исследований (Nicolaidis K. et al. 2013-2020), а также изучении результатов практической деятельности отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики (заведующий – д.м.н. проф. А.И. Гус) ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих);

*использованы* сравнения авторских данных, полученных в результате исследования, и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

*установлены* качественные и количественные совпадения полученных авторских результатов с данными зарубежных авторов по рассматриваемым проблемам: клинико-анамнестическим факторам риска рождения маловесного ребенка (Khalil A., 2013; Silver R. M. 2018; Fisher S.C. 2018), биохимическим предикторам (RCOG. 2017; Schwartz N. 2014) и биофизическим маркерами (Velauthar L. 2014) первого триместра беременности; результатам популяционной валидации комбинированного алгоритма расчета риска задержки роста плода (Zhang J. 2019; Graham K. 2019; Mosimann B. 2017); расчетам оптимальных сроков проведения ультразвукового исследования в третьем триместре беременности (Souka A.P. 2013; Roma E. 2015; Bakalis S. 2015) и определению пороговых значений предполагаемой массы плода для включения пациенток в группу высокого и промежуточного риска рождения маловесного ребенка (Akolekar R. 2019).

*использованы* современные методики сбора и обработки первичной информации с использованием электронных таблиц на платформе MS Excel Microsoft (США) и статистических программ MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software by Ostend, Бельгия) и GraphPad Prism 8.3 (США).

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии автора во всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, в определении цели и постановке задач, в разработке дизайна исследования, в систематизации и анализе литературных и клинико-анамнестических данных по теме диссертации. Автор лично принимал участие в сборе клинико-анамнестических данных, проведении ультразвуковых и доплеровских исследований, получении и анализе данных об исходах беременности. Проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и научное

обобщение полученных данных. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения, подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета Д 208.125.01:

**Председатель комиссии:**

доктор медицинских наук, профессор



Ходжаева З.С.

**Члены комиссии:**

доктор медицинских наук, профессор



Баев О.Р.

доктор медицинских наук, доцент

Солопова А.Е.

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.