

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения российской Федерации (Сеченовский Университет) Игнатко Ирины Владимировны на диссертационную работу Шамугия Валериана Валериановича на тему «Прогнозирование и профилактика развития задержки роста плода у беременных группы высокого риска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

### **Актуальность диссертационной работы**

Задержка роста плода (ЗРП) занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности и осложняет течение около 10% всех беременностей. Критерии диагностики ЗРП дискуссионны в клинических рекомендациях разных стран, а факторы риска не специфичны для данного акушерского осложнения. В Российской Федерации получили распространение ультразвуковые и доплерометрические диагностические критерии, предложенные консенсусом Delphi и рекомендованные Международным обществом ультразвука в акушерстве и гинекологии. Методы прогнозирования ЗРП имеют невысокую диагностическую ценность, а медикаментозная профилактика в большинстве стран мира не регламентирована.

ЗРП влечет за собой как ближайшие, так и отдаленные неблагоприятные последствия у новорожденных (нарушения нервно-психического развития, отклонения массо-ростовых показателей от нормы, сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения во взрослом возрасте). Таким образом, ЗРП - это одна из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности.

В основе профилактики осложнений беременности, к которым относится ЗРП лежит своевременное выделение группы высокого риска. Широко распространены способы определения риска развития ЗРП, основанные на

выявлении различных анамнестических факторов, оценке показателей среднего артериального давления матери, среднего пульсационного индекса в маточных артериях, уровня плацентарного фактора роста и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы. Данные диагностические алгоритмы не идеальны, чувствительность тестов, использующих перечисленные показатели для прогнозирования развития ЗРП составляют приблизительно 40 %. В настоящее время поиск новых факторов риска, способов прогнозирования и профилактики ЗРП продолжается.

Учитывая предполагаемую взаимосвязь развития плацента-ассоциированных акушерских синдромов, в том числе преэклампсия (ПЭ) и ЗРП с нарушением процесса инвазии трофобласта в 1 триместре, профилактическое назначение ацетилсалициловой кислоты 150 мг по аналогии с пациентками высокого риска развития ПЭ, вероятно, сможет уменьшить риск развития ЗРП. Это предположение было сделано рядом авторов (Bujold E. и соавт., 2010 г., Roberge S. и соавт., 2010; Nicolaides K и соавт., 2013).

В связи с вступившим в силу с 01.01.2021 года приказом № 1130н МЗ РФ «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», всем беременным в Российской Федерации проводится ранний пренатальный скрининг (РПС) в сроках 11-13<sup>+6</sup> недель беременности, целью которого является определение групп высокого риска перинатальных осложнений, таких как рождение ребенка с хромосомной аномалией (ХА), развитие больших акушерских синдромов (ПЭ, ЗРП и преждевременных родов (ПР)). Так как в настоящее время методов эффективного лечения ЗРП не существует, одним из ведущих направлений в современном акушерстве является прогнозирование и своевременная профилактика развития ЗРП, посредством проведения профилактического лечения путем назначения ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю беременности в группе риска, сформированной по результатам РПС.

Таким образом, диссертационное исследование Шамугия Валериана Валериановича, проведенное впервые в клинической практике на примере

крупного российского региона, посвящено изучению целесообразности раннего формирования группы высокого риска развития задержки роста плода и эффективности проведения медикаментозной профилактики в данной группе, что делает его актуальным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе Шамугия В.В., обусловлена современным научно-методическим подходом к планированию работы, достаточным объемом исследований, проведенных в соответствии с международными стандартами и принципами доказательной медицины, что определяет достоверность полученных результатов и значимость сформулированных положений, заключений и выводов. Основываясь на фундаментальных положениях, гипотезах, современных концепциях, прогнозирования группы риска развития ЗРП, используя программное обеспечение, сформированы положения и выводы исследования Шамугия В.В. Также на основании анализа течения беременности, оценки массы новорожденных и перинатальных исходов доказана необходимость проведения профилактического лечения ацетилсалициловой кислотой 150 мг у беременных группы высокого риска.

Соискатель в исследовании точно использует современные алгоритмы, лабораторные методики и методы статистического анализа. Обращает на себя внимание, что в диссертационной работе Шамугия В.В. особо отмечена прямая взаимосвязь между корректно измеренным копчико-теменным размером (КТР) плода при проведении РПС и формированием группы риска развития ЗРП.

Выводы соответствуют научным положениям диссертации, суммируют полученные диссертантом результаты и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Автором было убедительно доказано, что непрерывный прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг с 12 по 36 неделю беременности снижает риск развития ЗРП у пациенток группы высокого риска, определенного по результатам комбинированного раннего пренатального скрининга. Таким образом,

практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными.

Работа построена по принципу рандомизированного проспективного исследования, включившего 10912 пациенток, из которых критериям включения соответствовало 1290 человек, что достаточно для обобщения полученных результатов.

Статистическая обработка полученных данных проведена в соответствии с современными требованиями.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием оператор-независимых методов оценки, статистической обработкой, адекватной размеру и структуре выборки, достаточным количеством включенных в исследование наблюдений. Материалы исследования включали данные анамнеза и подробную клиническую характеристику 1290 пациенток и 1279 новорожденных и морфологического исследование ткани 1290 плацент. Новизной исследования, проведенного Шамугия В.В., является впервые проведенный в Российской Федерации анализ профилактического влияния ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг у беременных в группе высокого риска развития ЗРП, определенного по результатам РПС. Научно подтверждена эффективность профилактического применения ацетилсалициловой кислотой в дозе 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП, что в свою очередь позволило снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов. Изучение прогностической эффективности дополнительного биохимического маркера плацентарного фактора роста (PlGF) на формирование групп рисков при проведении РПС также стало предметом активного научного интереса Шамугия В.В.

В диссертационной работе Шамугия В.В. продемонстрировано, что включение в расчет групп рисков рождения ребенка с хромосомной аномалией (ХА), развития ЗРП, ПЭ при проведении РПС дополнительного третьего биохимического маркера - PlGF не приводит к повышению прогностической ценности метода, при этом значительно расширяет группу высокого риска

рождения ребенка с ХА.

### **Значение результатов диссертационного исследований для науки и практики**

Вопросы, затрагиваемые в квалификационном исследовании Шамугия В.В. актуальны и значимы как для науки, так и для клинической практики, так как именно улучшение перинатальных и отдаленных исходов, снижение перинатальной заболеваемости и смертности остаются крайне важными, и зачастую нерешенными проблемами на сегодняшний день. Результаты диссертационной работы доказали прогностическую и диагностическую ценность комбинированного скрининга 1-го триместра, целесообразность непрерывного приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг беременным группы высокого риска, сформированной по результатам РПС. Автором также доказана прогностическая неэффективность включения дополнительного биохимического маркера PlGF при расчете групп рисков.

### **Общая характеристика и содержание работы**

Работа выполнена за период 2019-2021 гг. Для достижения поставленных целей автором поставлены и решены 4 задачи. Диссертация Шамугия В.В. имеет традиционную структуру, изложена на 123 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы посвященной материалам и методам исследования, главы, содержащей собственные результаты и их обсуждение, заключения, выводов и списка литературы. Список литературы содержит 225 источника, из них отечественных – 68, зарубежных – 157. Оформление диссертационной работы соответствует ГОСТ и требованиям ВАК.

Обоснование актуальности работы приведено во введении к диссертационной работе. Автор четко формулирует цель и задачи исследования, учитывая степень разработанности темы.

Обзор литературы написан структурированно и полно, в нем отражено современное представление о патогенетической взаимосвязи развития ПЭ и ЗРП, проблеме прогнозирования и профилактики ЗРП.

Вторая глава содержит подробное описание методов и материалов исследования. Большое внимание уделено методологии комбинированного

скрининга 1-го триместра с использованием программного обеспечения «Астрайя». Дизайн исследования разработан грамотно, оформлен эстетично и функционально, обеспечивает надежность и достоверность результатов, что способствует убедительной интерпретации полученных данных. Описана методология эхографического, доплерометрического, клинико-лабораторного и статистического методов исследования.

В третьей главе последовательно изложены результаты собственных исследований, с выделением заслуживающих внимание клинико-лабораторных и инструментальных аспектов. Клиническая характеристика исследуемых групп беременных изложены четко, дополнена наглядными таблицами, облегчающими восприятие материала. Гестационный возраст рассчитывался с учетом измеренного КТР плода при проведении РПС. Для выполнения цели настоящего исследования были сформированы 3 группы. В 1 группу вошли беременные с выявленным высоким риском развития ПЭ и ЗРП ( $n=1165$ ), во 2 группу вошли беременные с высоким риском развития ЗРП ( $n=125$ ), группу контроля – 3 группа ( $n=554$ ) составили стратифицированные по возрасту беременные с низкими рисками рождения ребенка с ХА, развития ПЭ, ЗРП и ПР согласно скринингу. Группы 1 и 2 поделены на подгруппы: пациентками подгрупп 1А ( $n=945$ ) и 2А ( $n=51$ ) осуществлялся непрерывный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 до 36 неделю, в подгруппах 1Б ( $n=220$ ) и 2Б ( $n=74$ ) прием ацетилсалициловой кислоты не проводился. При анализе сроков родоразрешения автором продемонстрировано, что у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП, где осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг частота преждевременных родов была в 3 раза ниже, чем в подгруппе 2Б без применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг. У беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП с приемом ацетилсалициловой кислоты каждая третья беременность заканчивалась своевременными родами, а у пациенток без приема ацетилсалициловой кислоты каждая пятая. Также автором при проведении анализа массы новорожденных в соответствии с процентильными значениями доказано, что прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг пациентками

проведении анализа массы новорожденных в соответствии с процентильными значениями доказано, что прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг пациентками в подгруппах высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП и изолированного риска развития ЗРП напрямую коррелирует со снижением частоты рождения детей как с умеренной, так и с тяжелой формами задержки роста.

При обсуждении полученных результатов Шамугия В.В. проводит глубокий разносторонний анализ собственных данных, сопоставляет их с данными литературных источников. В завершении главы автор суммирует полученные результаты клинического, инструментального и морфологического этапов исследования.

В заключении к диссертации приводится краткое обобщение всей проведенной работе, за ним следуют выводы, полностью соответствующие полученным результатам.

Работа является завершенной и логичной. Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Автореферат полностью передает основное содержание диссертации. Основные положения диссертации отражены в 4 работах в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, в 2 тезисах докладов на международных и российских конференциях, а также в 1 патенте на изобретение, зарегистрированном в Государственном реестре РФ.

Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима. Общая оценка диссертационной работы Шамугия Валериана Валериановича высокая.

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертация Шамугия Валериана Валериановича на тему «Прогнозирование и профилактика развития задержки роста плода у беременных группы высокого риска», выполненная под руководством доктора медицинских наук Доброхотовой Юлии Эдуардовны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научной работой, в которой решается

задача профилактики развития задержки роста плода у беременных группы высокого риска, сформированной при проведении раннего пренатального скрининга.

Диссертация Шамугия Валериана Валериановича полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации в редакции, №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор Шамугия Валериан Валерианович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

#### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

Заведующий кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор  
(специальность: 3.1.4. Акушерство и гинекология)



Игнатко Ирина Владимировна

« 05 » июня 2024 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Игнатко И.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук,  
профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8(499)248-53-83, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru