

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделением ультразвуковой и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КОСТЮКОВА КИРИЛЛА ВИТАЛЬЕВИЧА

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

В последние десятилетия, на фоне ухудшающейся демографической ситуации, большое внимание специалистов здравоохранения направлено на снижение перинатальных потерь. Ключевыми подходами к снижению неблагоприятных исходов беременности являются прогнозирование развития патологических состояний и их профилактика. Одной из значимых проблем акушерства и перинатологии является нарушение роста плода. Патологическим проявлением недостаточного роста является задержка роста плода (ЗРП). Данное патологическое состояние плода по праву относится к группе больших акушерских синдромов, являясь одной из ведущих причин ante- и неонатальной летальности, а также значительно увеличивая риск заболеваемости. У детей, родившихся с ЗРП в дальнейшем повышен риск возникновения поздних кардиоваскулярных, неврологических, офтальмологических и эндокринных осложнений, приводящих к снижению качества и сокращению продолжительности жизни. Частота встречаемости ЗРП составляет от 5 до 17% случаев среди всех беременностей.

Частота новорожденных с ЗРП в России колеблется в достаточно широких пределах: средний показатель частоты рождения детей с этой патологией за последние годы составляет около 7%. ЗРП характеризует патологически маленького плода (предполагаемая масса плода и/или окружность живота менее 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком, либо значения ПМП и/или ОЖ менее 3-го перцентиля), который не достиг своего потенциала роста и имеет высокий риск перинатальных осложнений. Причины, вызывающие ЗРП разнообразны, их можно разделить на группы: материнские, плацентарные, плодовые и генетические. Несмотря на то, что патофизиология их различна, в итоге они приводят к снижению маточно-плацентарной перфузии, вызывая преэклампсию (ПЭ) и задержку роста плода.

Ввиду отсутствия эффективных методов лечения ПЭ и ЗРП, одним из ведущих направлений в современном акушерстве являются прогнозирование и своевременная профилактика развития данных осложнений, которые позволят снизить перинатальную заболеваемость и смертность, медико-экономические затраты, связанные с лечением и реабилитацией детей, рожденных с ЗРП. В Российской Федерации с 2021 года внедрен комбинированный скрининг первого триместра беременности, направленный на расчет риска рождения ребенка с хромосомной аномалией, а также прогнозирование развития преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов.

В настоящее время возможна профилактика ранней преэклампсии. В исследовании ASPRE, прием 150 мг ацетилсалициловой кислоты в день беременными с высоким риском развития преэклампсии значительно снижал частоту ее развития по сравнению с плацебо (Rolnik D. L. et al., 2017). С 2022 года в акушерскую практику введены клинические рекомендации МЗ РФ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)», в которых с целью профилактики развития ЗРП у беременных группы высокого риска рекомендован профилактический прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 недели беременности, однако эффективность в отношении последнего для российской популяции не изучена.

Так же не были проведены проспективные исследования прогностической ценности включения в расчет рисков при проведении раннего пренатального скрининга третьего биохимического маркера - плацентарного фактора роста (PIGF).

Учитывая вышесказанное, диссертационная работа Шамугия Валериана Валериановича посвящена оценке факторов (клинико-анамнестических, данных раннего пренатального скрининга (РПС)), повышающих риск развития ЗРП у беременных при проведении РПС, изучению профилактической эффективности приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю беременности у беременных в Российской Федерации, а также оценке влияния третьего биохимического маркера PIGF на формирование групп рисков при проведении раннего пренатального скрининга и его прогностической ценности.

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

Объем исследования и методический подход, использованные автором для формирования групп и статистической обработки данных, представляются вполне достаточными для получения достоверных результатов. В основу исследования положены результаты наблюдения 1290 беременных. Критерии включения и исключения пациенток сформированы четко, обоснован принцип формирования клинических групп и выбор методов исследования. В 1 группу вошли беременные с выявленным высоким риском развития ПЭ и ЗРП (n= 1165), которые получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг с 12 до 36 недель (подгруппа 1А, n=945) и не получали ацетилсалициловую кислоту (подгруппа 1Б, n=220). Во 2 группу вошли беременные с высоким риском развития ЗРП (n=125), получавшие (подгруппа 2А, n=51) и не получавшие (подгруппа 2Б, n=74) 150 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 недель. Кроме того, в ходе исследования была сформирована группа контроля - группа 3 (n=554), в которую были включены стратифицированные по возрасту беременные с низкими рисками рождения

ребенка с ХА, развития ПЭ, ЗРП и ПР согласно скринингу. Данный подход позволил осуществить тщательный анализ данных, их всестороннюю интерпретацию, и получить достоверные результаты.

Положения и выводы диссертации отражают смысл диссертационной работы, базируются на фундаментальных положениях, гипотезах, современных концепциях прогнозирования группы риска развития ЗРП.

Все полученные результаты обобщены и обработаны с использованием современных статистических методов. Без сомнения, проанализированный в диссертационной работе Шамугия В.В. обширный клинический материал позволяет считать степень обоснованности полученных выводов высокой, а сами выводы достоверными.

Таким образом, положения, выносимые на защиту, убедительно доказаны полученными результатами, выводы соответствуют поставленным задачам, логично и четко сформулированы, рекомендации обоснованы.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов

Новизной исследования, проведенного Шамугия В.В., является впервые проведенный анализ профилактического влияния ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг у беременных в группе высокого риска развития ЗРП, определенного по результатам РПС для российской популяции. 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.

Предметом активного научного интереса Шамугия В.В. стало изучение влияния на формирование групп рисков при проведении РПС и прогностической эффективности дополнительного биохимического маркера PIGF.

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.

Научная достоверность и обоснованность теоретических положений, результатов, выводов и рекомендаций диссертационного исследования Шамугия В.В. определяются теоретико-методологической аргументированностью, полнотой охвата научных концепций, качественным анализом данных обследования всей когорты беременных группы высокого риска развития ЗРП.

Установленная прямо пропорциональная связь между непрерывным приемом ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю гестации у беременных группы высокого риска развития ЗРП, определённого по результатам РПС, и снижением неблагоприятных исходов, позволили автору доказать в диссертационной работе эффективность профилактического лечения. Также автором не установлена диагностическая ценность включения в расчет групп рисков третьего дополнительного маркера PlGF.

Последовательность и логика в изложении текста и структурирования материалов работы, систематизация результатов исследования позволили автору добиться целостности диссертации и обеспечить аргументированность выводов и положений.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные соискателем результаты являются значимыми для науки, так как в диссертационной работе доказана целесообразность приема в непрерывном режиме ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг беременным группы высокого риска развития ЗРП с 12 по 36 неделю после проведенного РПС, а также доказана неэффективность включения дополнительного биохимического маркера PlGF при расчете групп рисков. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

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. Оформление диссертационной работы соответствует ГОСТ и требованиям ВАК.

Во введении диссертационной работы автор приводит сведения, подтверждающие актуальность проведенного исследования, формулирует его цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы разносторонне освещает современные научные представления о задержке роста плода. Подача литературных данных выполнена грамотным языком, легко воспринимается, не имеет логических разрывов и в совокупности со взвешенным и подробным сопоставлением результатов разных авторов дает обоснованное право согласиться с актуальностью цели и задач научно-исследовательской работы. Список литературы содержит 225 источника, из них отечественных – 68, зарубежных – 157.

Во второй главе представлены характеристики групп обследованных, описаны использованные автором методы исследования и методы статистической обработки полученных результатов. Выборка клинического материала репрезентативна, основана на анализе большого количества клинического материала – 1290 беременных. Критерии включения и исключения пациенток сформированы четко, обоснован принцип формирования клинических групп и выбор методов исследования. В 1 группу вошли беременные с выявленным высоким риском развития ПЭ и ЗРП (n= 1165), которые получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг с 12 до 36 недель (подгруппа 1А, n=945) и не получали ацетилсалициловую кислоту (подгруппа 1Б, n=220). Во 2 группу вошли беременные с высоким риском развития ЗРП (n=125), получавшие

(подгруппа 2А, n=51) и не получавшие (подгруппа 2Б, n=74) 150 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 недель. Кроме того, в ходе исследования была сформирована группа контроля - группа 3 (n=554), в которую были включены стратифицированные по возрасту беременные с низкими рисками рождения ребенка с ХА, развития ПЭ, ЗРП и ПР согласно скринингу.

Результаты собственных исследований представлены в Главе 3, в которой изложен подробный анализ объективного обследования исследуемых групп на основании данных анамнеза и оценки лабораторных факторов риска пренатального скрининга, проведенного с помощью программного обеспечения «Астрая», проведена оценка особенностей течения и исходов беременностей в этих группах. Автором представлен анализ оценки массы новорожденных в подгруппах, где осуществлялся профилактический прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг и в подгруппах, где приема препарата не было, гистологических изменений в плацентах. Представлен подробный анализ перинатальных исходов в изучаемых группах. Доказана прямо пропорциональная связь непрерывного профилактического приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю беременности в подгруппе высокого риска со снижением частоты развития ЗРП в целом и, в частности, тяжелых форм и неблагоприятных перинатального исходов.

В главе 4 (Заключение) полученные результаты подвергнуты всестороннему и глубокому анализу, сопоставлены с современными научными работами, выполненными российскими и зарубежными авторами по данной тематике, что позволило соискателю с высокой степенью обоснованности сформулировать основные положения и выводы диссертации, которые полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях различного уровня, в том числе, с международным участием, опубликованы в виде 4 печатных работ в журналах, включенных в перечень рецензируемых ВАК, рекомендованных для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций. Соискатель имеет государственный патент на

изобретение «Способ визуализации структур плода при проведении раннего пренатального скрининга».

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Работа является законченной и логичной. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима. Общая оценка диссертационной работы Шамугия Валериана Валериановича высокая.

Возникшие, во время знакомства с работой незначительные замечания были обсуждены, а ряд вопросов требуют более подробного разъяснения:

1. Чем Вы можете объяснить преобладание частоты преждевременных родов в группе высокого риска ЗРП (48,8%) по сравнению с группой высокого риска развития ПЭ и ЗРП (7,9%) и группой контроля (10,1%)?
2. Проводилась ли Вами оценка комплаентности пациентов получавших ацетилсалициловую кислоту?
3. Какова на Ваш взгляд причина расширения группы высокого риска рождения ребенка с ХА при включении в расчет дополнительного биохимического маркера PlGF?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

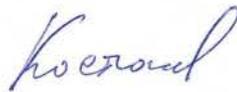
Положением о порядке присуждения ученых степеней

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 наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная 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 отделением ультразвуковой и функциональной диагностики
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Костюков Кирилл Витальевич

Подпись доктора медицинских наук Костюкова К.В. заверяю:

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
доктор медицинских наук
профессор

«22» 07



Дегтярев Дмитрий Николаевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: + 7(495)531-44-44; e-mail: k_kostyukov@oparina4.ru