

**ОТЗЫВ**  
**ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук Ляшко Елены Сергеевны**  
**на диссертацию Азоевой Эвелины Лазаревны:**  
**«Беременность, роды и состояние новорожденных при высоком риске**  
**пренатального скрининга»,**  
**представленную к защите на соискание учёной степени**  
**кандидата медицинских наук**  
**по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**Актуальность темы исследования**

Одной из самых актуальных задач современной медицины является создание оптимальной модели здравоохранения. Сложность этой задачи обусловлена ее многофакторным характером. Оптимальная модель должна одновременно решать целый ряд важнейших задач, направленных на обеспечение равного уровня качества медицинской помощи на всей территории страны, ее доступности, клинической и экономической эффективности.

Модель здравоохранения, применяемая в XX веке, была основана на принципе стандартизации медицинской помощи, подразумевающего применение общих для всех пациентов подходов, опирающихся на доказательную базу результатов клинических исследований. Однако применение традиционных стандартизованных подходов выявили их низкую эффективность и высокий риск побочных эффектов и осложнений. Несовершенство таких подходов стало причиной поиска новой концепции, более полно отвечающей современным требованиям. В качестве одной из таких моделей была предложена модель персонифицированной медицины, учитывающей индивидуальные особенности пациента - предективно-превентивная модель. Основной задачей этой модели является оценка рисков, предвидение вероятности возникновения того или иного заболевания/осложнения и предотвращение его развития. Новая парадигма современной пациент-ориентированной медицины получила название

четырёх «П» (персонификация, предикция, превенция и партисипативность). 4П-медицина - это прежде всего идеология, в центре которой находится индивидуальный подход к пациенту.

Индивидуальный подход к пациенту в XXI веке является ключевым компонентом репродуктивной помощи в борьбе не только за снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, но и за улучшение здоровья матери и ребенка в дальнейшей жизни. Основная проблема в XXI веке заключается в том, чтобы подумать о том, как полученные новые знания и технологии могут улучшить предконцептивную помощь.

В настоящее время акушеры и специалисты по фетальной медицине сосредоточены на вопросах, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой «больших акушерских синдромов» (таких как, преждевременные роды, преэклампсия, задержка роста плода), которые в значительной степени появляются во втором и третьем триместрах. Ежегодно в течение первых 4 недель жизни во всем мире умирает 3,6 миллиона детей. Из них только преждевременные роды (10% всех родов) и преэклампсия (5-10%) приводят к 1,5 миллионам смертей новорожденных в течение первой недели жизни и к 1,4 миллионам мертворожденных детей. Врожденные аномалии встречаются у 2–3% новорожденных. Генетические расстройства затрагивают 1% живорождений и являются причиной 18% детских госпитализаций и 20% детской смертности. Однако, в настоящее время недостаточно изучено влияние материнских факторов, выявленных в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности, приводящих к развитию этих осложнений.

Существует насущная потребность в многомерной модели, способной обеспечить раннюю стратификацию акушерского и фетального риска с первого триместра беременности, используя биохимические, анамнестические и клинические характеристики матери.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Азоевой Эвелины Лазаревны «Беременность, роды и состояние новорожденных при высоком риске пренатального скрининга», не вызывает сомнений, так как выполнена на основе современной модели персонифицированной медицины и посвящена решению крайне важных акушерских задач - выявление факторов, влияющих на развитие «больших акушерских синдромов» и хромосомных аномалий плода для выявления групп риска и проведению профилактики, начиная с ранних сроков беременности.

Работа выполнена за период 2017-2019 гг.

**Целью** проведения данного исследования явилось «изучение особенностей течения беременности, родов, состояния новорожденных при высоком риске пренатального скрининга по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов, оцененного с помощью программно-аппаратного акушерского комплекса».

Для достижения поставленной цели автором поставлены и решены 5 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 3 пунктов.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Данные, полученные при проведении исследования, позволяют расширить современные представления о влиянии выявленной у пациенток соматической патологии, опухолей яичников, выкидышей, медицинских аборт и преждевременных родов в анамнезе, миомы матки при беременности, угрозы выкидыша, кровотечения, прием препаратов прогестерона в 1-м триместре, на показатели высокого риска пренатального скрининга при использовании стандартных биохимических и ультразвуковых маркеров и расчетов по программе Астрайя (Astraia Obstetrics).

Результаты данного исследования позволяют при определении высокого риска по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии,

задержки роста плода, преждевременных родов, оцененного при проведении пренатального скрининга 1-го триместра с помощью модуля Astraia Obstetrics, сформировать группу беременных по осложненному течению гестационного периода. Проводимый интенсивный мониторинг матери и плода у этих беременных дает возможность диагностировать осложнения на раннем этапе, а своевременно начатая профилактика и терапия позволяет предотвратить развитие серьезных осложнений.

### **Достоверность полученных результатов и научная новизна**

Научная новизна заключается в том, что впервые предпринята попытка определить некоторые индикаторные материнские заболевания (факторы) в прегравидарном периоде и ранних сроках гестации, влияющих на уровень «риска» - прогнозирования ХА, ПЭ, ЗРП и ПР, что следует учитывать при подготовке женщин к беременности. В результате проведенного исследования выявлены гестационные осложнения (по триместрам), течения родов, состояния новорожденных в зависимости от риска пренатального скрининга. Впервые изучены особенности течения беременности, родов, состояние новорожденных в подгруппе женщин с высоким риском хромосомных аномалий плода, которые были исключены антенатально и/или после родов. Полученные результаты исследования позволяют, после исключения хромосомных аномалий у плода, отнести этих беременных в «группу риска» по развитию таких гестационных осложнений, как плацентарная недостаточность, угроза преждевременных родов, задержки роста плода, преэклампсии. Показано снижение частоты преэклампсии и задержки роста плода в группе беременных высокого риска по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов, которые принимали ацетилсалициловую кислоту с профилактической целью.

Данные, полученные при проведении исследования, позволяют расширить современные представления о влиянии выявленной у пациенток соматической патологии, опухолей яичников, выкидышей, медицинских аборт и преждевременных родов в анамнезе, миомы матки при беременности, угрозы выкидыша, кровотечения, прием препаратов прогестерона в 1-м триместре, на показатели высокого риска пренатального скрининга при использовании стандартных биохимических и ультразвуковых маркеров и расчетов по программе Астрайа (Astraia Obstetrics). Результаты данного исследования позволяют при определении высокого риска по развитию ХА плода, ПЭ, ЗРП, ПР, оцененного при проведении пренатального скрининга 1-го триместра с помощью модуля Astraia Obstetrics, сформировать группу беременных по осложненному течению гестационного периода. Проводимый интенсивный мониторинг матери и плода у этих беременных дает возможность диагностировать осложнения на раннем этапе, а своевременно начатая профилактика и терапия позволяет предотвратить развитие серьезных осложнений.

Достоверность полученных в ходе исследования результатов определяется достаточным объемом клинического материала и современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины. Получен акт проверки первичной документации с указанием того, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены автором лично. Автором лично написан текст диссертационной работы. Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции по акушерству и гинекологии с международным участием «Снегиревские чтения», 2016, 2017 года; на форуме «Мать и Дитя» - 2018, 2019, 2020 года.

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 11 марта 2021 года (протокол №7). Диссертация рекомендована к защите.

### **Значимость для науки и практики**

Результаты исследований включены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); используются в лечебно-диагностической работе Филиала городской клинической больницы имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы.

### **Характеристика публикаций по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом в Scopus; 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации; 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских конференций.

### **Общая оценка содержания и структуры диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав: обзора литературы (глава 1), методов обследования и клинической характеристики обследованных беременных (глава 2), результатов собственного исследования (глава 3), обсуждение полученных результатов (глава 4), а также выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 225 источников, в том числе - иностранных авторов 142. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 таблицами и 4 рисунками.

**Во введении** автор обсуждает актуальность исследования, формулирует цель и задачи исследования. Представленная автором цель

исследования соответствует названию научной работы, а задачи - логично вытекают из поставленной цели.

**Обзор литературы** посвящен применению и эффективности биохимического скрининга в первом триместре для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности, характеристике биохимических и ультразвуковых маркеров пренатального скрининга, алгоритма его проведения.

При написании обзора литературы автор проявил понимание проблемы, обобщил основные современные взгляды на изучаемый вопрос, используя отечественную и зарубежную литературу последних лет. Обзор литературы свидетельствует об актуальности и значимости проводимого исследования.

**Во второй главе**, представлен дизайн исследования, состоящий из проспективного анализа 11 841 беременных, которым был выполнен пренатальный скрининг в 1 триместре на основе новейшего алгоритма расчета риска по программе Astraia Obstetrics. При этом оценивались данные анамнеза, экстрагенитальные и соматические заболевания, паритет, ИМТ, параметры УЗИ, содержание сывороточных маркеров (бета-ХГЧ, РАРР-А, плацентарного фактора роста) и проводился расчет риска хромосомных аномалий, преэклампсии, преждевременных родов и задержки роста плода. Автором были разработаны критерии включения и исключения, после применения которых, в зависимости от уровня риска только одного из четырех оцениваемых исходов, все пациентки были разделены на две группы - высокого и низкого риска. Затем группа с высоким риском была разделена на 4 подгруппы в зависимости от исхода беременности, а из группы с низким риском методом стратифицированной рандомизации по возрасту – были отобраны пациентки в группу контроля.

Во второй главе описаны используемые как традиционные, так и современные методы клинического, лабораторного,

кардиотокографического, ультразвукового и доплерографического исследований, патогистологического исследования плаценты, оценка состояния новорожденных. Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США). Методы исследования современны, демонстративны и адекватны поставленным задачам.

Таким образом, объем исследований, проведенный автором достаточен для получения достоверных результатов, а методы адекватны поставленным задачам.

**В третьей главе** изложены результаты собственных исследований: клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин обеих групп, обобщены результаты биохимического скрининга в 1 триместре и параметры его показателей для каждой из выделенных групп, по данным УЗИ установлены средние размеры толщины воротникового пространства и наличие носовой кости. В подгруппе «высокого» риска по хромосомным аномалиям (n=69), для исключения хромосомных болезней в 54 случаях использовались инвазивные методы (биопсия ворсин хориона, кордоцентез, амниоцентез) и в 15 случаях неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). Кроме того, автор установил особенности течения беременности в каждом триместре, изучил состояние маточно-плацентарного и плодового кровотока в 3-м триместре и его характеристики для каждой группы, изучил фетальные потери и особенности плаценты путем морфогистологического исследования.

Всем беременным с выявленными факторами риска назначались низкие дозы ацетилсалициловой кислоты - 150 мг/сут, начиная с 14 недели по 36 неделю: в 1А подгруппе - 49,27%, 1В - 93,94% случаев, 1С - 50%. В подгруппе 1D (высокий риск преждевременных родов), аспирин не назначался, а с профилактической целью назначался микронизированный

прогестерон в дозе 200 мг/сут интравагинально. В зависимости от приема аспирина была проведена оценка реализации риска развития изучаемых исходов в каждой подгруппе.

Таким образом, проведенный интенсивный мониторинг матери и плода у этих беременных дал возможность диагностировать осложнения на раннем этапе, а своевременно начатая терапия позволила предотвратить развитие серьезных осложнений.

В главе **Заключение и обсуждение полученных результатов** представлено краткое содержание работы, сравнительный анализ полученных данных с современными литературными источниками, что имеет теоретический и практический интерес и свидетельствует о научном кругозоре автора и его способности к критическому осмыслению полученных научных результатов.

Диссертация иллюстрирована достаточным количеством наглядных таблиц и рисунков.

Замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Основные положения диссертации отражены в автореферате и в 13 научных опубликованных работах. Материалы диссертации могут быть использованы в педагогическом процессе студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов факультета усовершенствования врачей.

### **Заключение**

Диссертационная работа Азоевой Эвелины Лазаревны на тему «Беременность, роды и состояние новорожденных при высоком риске пренатального скрининга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология, является завершенным научно-квалификационным трудом. Данная диссертационная работа соответствует критериям, установленным

требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней Университета», утверждённого приказом ректора от 31.01.2020 год №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Азоева Эвелина Лазаревна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

Отзыв составлен для предоставления в диссертационный совет ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



**Е.С. Ляшко**

«19» 10 2021 г.

**Подпись д.м.н., профессора Ляшко Е.С. заверяю:**

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
«19» 10 2021 г.



**Ю. А. Васюк**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1,  
тел: 8 (495) 609-67-00, e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)