

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета 208.001.28, созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/192-2023

решение диссертационного совета от 27 ноября 2023 года, протокол № 36

О присуждении Якубовой Диане Ифраимовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 25 сентября 2023 года (протокол заседания № 26/1) диссертационным советом ДСУ 208.001.28, созданным при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 11991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора №1199/Р от 05.10.2022).

Соискатель Якубова Диана Ифраимовна, 28 марта 1994 года рождения, в 2017 году окончила ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году Якубова Диана Ифраимовна зачислена в число аспирантов 1-го курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Отчислена из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

С 2022 года работает в должности ассистента кафедры акушерства и гинекологии Научно-образовательного института «Высшей школы клинической медицины им. Н.А. Семашко» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Игнатко Ирина Владимировна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой;

Серова Ольга Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр», главный врач; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий кафедрой.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, руководителем акушерского физиологического отделения **Шугининым Игорем Олеговичем** и утвержден доктором медицинских наук, профессором, директором Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» **Петрухиным Василием Алексеевичем**. В отзыве указано, что диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны на тему: «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология является завершенной научно- квалификационной работой по актуальной теме, в которой решена важная задача – прогностическая и диагностическая ценность при задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией, имеющая существенное значение для акушерства и гинекологии. Диссертация полностью соответствует п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Якубова Диана Ифраимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Соискатель имеет 13 печатных работ, общим объемом 7,38 печатных листа, из них из перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи, в журналах, включенных в международные базы Scopus – 3 статьи, в

иных изданиях – 2, в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 6 тезисов. Авторский вклад 100%.

Наиболее значимые работы:

1. Возможности прогнозирования и особенности течения беременности при различных фенотипических формах задержки роста плода / **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д. [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2022. – Т.21. – №6. – С. 35-42. [Scopus];
2. Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией / **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д. [и др.] // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2022. – Т. 9. – №4. – С. 203-211;
3. Особенности течения беременности и исходы родов при различных фенотипах задержки роста плода / **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д. [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – №8. – С. 54-62. [Scopus];
4. Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода / Игнатко И.В., **Якубова Д.И.**, Меграбян А.Д., [и др.] // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2022. – Т. 16. – №4. – С. 450-462. [Scopus].

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Малышкиной Анна Владимировны – доктора медицинских наук, профессора, директора федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного внештатный специалиста по акушерству, гинекологии и репродуктивному

здоровью женщин Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном федеральном округе Российской Федерации;

Сичинавы Лали Григорьевны – доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Тезикова Юрия Владимировича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, критических замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются известными специалистами в данной области, имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обусловлен в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации, а сотрудники имеют публикации по тематике рассматриваемой диссертации в рецензируемых научных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый комплексный подход к прогнозированию и диагностике задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией, включающий клиническую классификацию задержки роста в комбинации с иммунологическими маркерами ЗРП,

предложено ввести использование клинической классификации задержки роста плода, включающей семь клинических фенотипов ЗРП и три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов, определение аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П Комплекс (репродуктивное здоровье женщина, 12 аутоиммунных антител) в алгоритм ведения беременных с данной патологией и в аудит оказания помощи матери и ребенку, с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности,

доказана целесообразность определения аутоиммунных антител на этапе прегравидарной подготовки, что позволяет своевременно диагностировать изменения в организме, которые могут привести к развитию задержки роста плода, а также на сроке гестации 30 недель с целью прогнозирования задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией, для снижения риска перинатальных потерь и детской заболеваемости,

введены алгоритмы прогнозирования, дифференциальной диагностики различных фенотипов ЗРП на основании клинической классификации задержки роста плода и определения аутоиммунных антител для оптимизации тактики ведения беременных с данным осложнением.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана прогностическая ценность фенотипического подхода к классификации ЗРП и диагностическая значимость определения различных комбинаций аутоиммунных антител (АТ к ХГЧ + АТ к белку S100 + АТ к ТгМ + АТ к КiMS) в крови беременной, позволяющая с чувствительностью 100% и специфичностью 83,1% определять раннюю форму ЗРП с высоким риском неблагоприятных перинатальных исходов, комбинация аутоиммунных антител при поздней форме ЗРП (АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к белку S100) с чувствительностью 73,3% и специфичностью 96,9%,

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, в том числе сбор анамнеза, анализ течения беременности и родов, ультразвуковая

динамическая фетометрия и доплерометрия маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока, определение сывороточного содержания аутоиммунных антител к 12 антигенам с использованием стандартных наборов иммунореагентов ЭЛИ-П Комплекса (репродуктивное здоровье женщин), патогистологическое исследование последов, оценка состояния новорожденных,

изложены положения, согласно которым применение фенотипического подхода к классификации задержки роста плода, а также определение неинвазивных лабораторных предикторов (аутоиммунных антител) ЗРП с ранней и поздней манифестации, позволяет улучшить подход к диагностике и дает основание рекомендовать данные методы в качестве скрининга при ведении беременных высокого риска,

раскрыты дополнительные патогенетические факторы риска ЗРП и определены три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов, в соответствии с удельным вкладом клинических фенотипов в вероятность мертворождения и ранней неонатальной смертности,

изучены прогностические и диагностические модели (ROC-кривые), показатели чувствительности и специфичности при определении спектра аутоиммунных антител при диагностике и прогнозировании ЗРП,

определены комбинации аутоиммунных антител с целью дифференциальной диагностики ранней и поздней манифестации задержки роста плода,

проведена модернизация подхода к оценке результатов комплексного инструментально-лабораторного обследования беременных при задержке роста плода в клинической практике.

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

разработан подход к комплексной диагностике и прогнозированию задержки роста плода, включающий клиническую классификацию,

ультразвуковую фетометрию и доплерометрию маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотока, а также определение аутоиммунных антител и *внедрен* в практику родильного дома Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы (Акт о внедрении №253 от 15.05.2023 г.), а также результаты научного исследования и его основные рекомендации включены в учебный процесс (в виде практических занятий, лекций) для студентов 4 и 6 курсов, клинических ординаторов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт о внедрении №252 от 15.05.2023 г),

определены перспективы практического использования указанного подхода к диагностике, прогнозированию и акушерской тактики при ранней и поздней манифестации задержки роста плода в акушерских стационарах, женских консультациях и перинатальных центрах,

создана система практических рекомендаций по прогнозированию, диагностике различных патогенетических вариантов задержки роста плода и оптимизации тактики ведения беременных,

представлены практические рекомендации по использованию современных лабораторных методов прогнозирования ЗРП на прегравидарном этапе, что позволяет своевременно диагностировать и корректировать изменения в организме женщины, которые могут привести к развитию задержки роста плода.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены на сертифицированном оборудовании (УЗИ сканер Voluson S10 GE), принадлежащем к аппаратам экспертного класса, основаны на достаточном объеме исследования (ретроспективное исследование – 389 историй беременности и родов с ЗРП, проспективное исследование – 160

беременных). Специальные методы исследования проводились с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (определение сывороточного содержания аутоиммунных антител к 12 антигенам), с использованием стандартных наборов иммунореагентов ЭЛИ-П Комплекса,

теория построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации (Стрижаков А.Н. и соавт., 2017; Gordijn S.J. et al., 2016; Melamed N. et al., 2021; Тимохина Е.В. и соавт., 2021; Lees C. et al., 2021; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2022; Серова О.Ф. и соавт., 2022; Курцев М.А. и соавт., 2023),

идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта (Стрижаков А.Н. и соавт., 2017; Villar J. et al., 2012, Ruiz-Martinez S. et al., 2022),

использовано сравнение имеющихся методов оценки состояния плода с предложенным комплексным подходом, который включает фенотипическую классификацию ЗРП, определение иммунологических маркеров в сыворотке крови матери и ультразвуковое исследование, что позволяет оптимизировать оценку риска и предложить индивидуальный подход,

использованы современные методики сбора, обработки и статистического анализа информации с использованием программ IBM SPSS Statistic 28.0.1 и StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) для внесения результатов клинических наблюдений и обследований.

Личный вклад соискателя состоит в:

определении направления работы, постановке цели и задач, разработке плана и дизайна исследования. Автором лично осуществлялся отбор 389 историй беременности и родов (для ретроспективного исследования) и 160 беременных (проспективное исследование), находившихся на стационарном лечении и родоразрешенных в родильном доме Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы в соответствии с дизайном, на основании критериев включения, невключения и

исключения. Автор самостоятельно курировал и проводил консультирование пациенток. Анализ клинико-anamнестических данных и формирование базы данных пациенток с исходами беременности; клинико-инструментальное обследование, ведение беременных на амбулаторном и стационарном уровне и их родоразрешение; статистическая обработка данных и обобщение полученных результатов), а также анализ результатов патологоанатомического исследований автором выполнены лично. Также лично автором выполнена аналитическая работа по результатам исследования, проведены логистическая и статистическая обработка полученных результатов, подготовлен текст диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени научных работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 года № 0692/Р, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а автор Якубова Диана Ифраимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

В ходе заседания были заданы уточняющие вопросы, на которые соискатель Якубова Диана Ифраимовна дала исчерпывающие ответы.

На заседании 27 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение за разработку нового комплексного подхода к диагностике и прогнозированию задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией присудить Якубовой Диане Ифраимовне ученую степени кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

доктор медицинских наук

профессор, академик РАН



Макацария Александр Давидович

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор

Семиков Василий Иванович

«28» ноября 2023 года