

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/179-2023

решение диссертационного совета от 22 ноября 2023 года № 17

О присуждении Абусовой Альбине Вадимовне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль эхографии в выявлении хромосомных аномалий у плодов в группах среднего и низкого риска во II и III триместрах беременности, сформированных по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра» в виде рукописи по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, принята к защите 18 октября 2023 г., протокол №15/1, диссертационным советом ДСУ 208.001.22 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0866/Р от 18.07.2022г.).

Абусева Альбина Вадимовна, 1985 года рождения, в 2007 году окончила ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

С 2013 по 2018 года соискатель кафедры ультразвуковой диагностики ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Абусева Альбина Вадимовна работает в должности врача ультразвуковой диагностики центра пренатальной диагностики ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан» с 2012 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Роль эхографии в выявлении хромосомных аномалий у плодов в группах среднего и низкого риска во II и III триместрах беременности, сформированных по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра» в виде рукописи по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Тухбатуллин Мунир Габдулфатович, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ультразвуковой диагностики, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Гус Александр Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, отдел визуальной диагностики, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, главный научный сотрудник.

Эсетов Мурад Азединович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ультразвуковой диагностики, доцент кафедры.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Балтер Региной Борисовной, заведующим кафедрой ультразвуковой диагностики Института профессионального образования указала, что диссертационная работа Абусевой Альбины Вадимовны на тему «Роль эхографии в выявлении хромосомных аномалий у плодов в группах среднего и низкого риска во II и III триместрах беременности, сформированных по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи: разработка способа выявления хромосомных аномалий у плодов во втором и третьем триместрах беременности на основании формирования беременных группы среднего риска хромосомных аномалий у плода, улучшение диагностического алгоритма выявления хромосомных аномалий у плода у беременных группы среднего и низкого риска во втором и третьем триместрах беременности, за счет распределения чувствительности каждого ультразвукового маркера хромосомных аномалий в различные сроки беременности, имеющий

существенное значение для лучевой диагностики, что соответствует требованиям 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 Абусева Альбина Вадимовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,6 печатных листа (авторский вклад определяющий); в том числе 4 статьи, в изданиях Перечня рецензируемых научных изданий Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России; 1 патент; 10 работ в сборниках материалов научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Абусева, А.В. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра I триместра по модулю FMF / А.В. Абусева, М.Г. Тухбатуллин, Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина, О.А. Токтарова // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 112–117.

2. Абусева, А.В. Оценка эффективности ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий у плода во втором и третьем триместрах / А.В. Абусева, Р.Ф. Шавалиев, М.Г. Тухбатуллин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – № 4 (11). – С. 115–121.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Диомидовой Валентины Николаевны; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой ультразвуковой диагностики факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Зубаревой Елены Анатольевны.

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области лучевой диагностики и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований диссертационная работа является первым в России научным трудом, посвященным диагностике хромосомных аномалий у плодов во втором и третьем триместре в группах среднего и низкого риска.

Впервые на большом количестве клинического материала (296 беременных группы среднего и низкого риска из 320422 обследованных в

рамках комбинированного пренатального скрининга) оценена роль ультразвуковых маркеров у плода во II и III триместрах беременности в выявлении хромосомных аномалий у плодов в группах среднего и низкого риска, такие как аплазия/гипоплазия носовых костей, аномальная форма головы, пороки сердца, атрезия 12-перстной кишки, укорочение трубчатых костей, клинодактилия, сандалевидная щель стопы, вентрикуломегалия, пиелозктазия, расщелина верхней губы, задержка роста плода.

Изучена чувствительность ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий у плода во втором и третьем триместрах беременности в группах среднего и низкого риска, сформированных по результатам комбинированного пренатального скрининга, которая необходима для дальнейшей тактики и целесообразности назначения инвазивных методов исследования.

Разработан, запатентован и внедрен в практическую деятельность способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности, включающий проведение комбинированного пренатального скрининга на сроке 11-14 недель беременности, и классификацию на группы риска по хромосомным аномалиям, *отличающийся тем, что* из группы низкого риска выделяют группу среднего риска беременных, у которых риск развития хромосомных аномалий находится в промежутке 1:100 -1:987, в этой группе проводят аудит протоколов комбинированного скрининга, оценку архива сохраненных изображений и биохимических маркеров, анализируют 4 маркера: β -ХГЧ > 1,7 МоМ; PAPP-A \leq 0.59 МоМ; β -ХГЧ/PAPP-A > 2; β -ХГЧ и PAPP-A < 0,5 МоМ, и при отсутствии упомянутых маркеров, и точном соблюдении критериев ультразвуковой диагностики, риск ХА считают низким, маршрутизация беременной в таких случаях соответствует группе низкого риска.

Предложены критерии для разграничения беременных группы среднего риска хромосомных аномалий у плода.

Доказана необходимость внедрения усовершенствованного алгоритма ультразвукового мониторинга во II и III триместрах беременности в группах среднего и низкого риска для выбора оптимальной тактики ведения беременности.

Теоретическая значимость научного исследования обусловлена тем, что доказаны положения, вносящие вклад в повышении эффективности пренатальной диагностики и выявлении, с помощью ультразвуковых маркеров, дополнительно 5% ложноотрицательных случаев во втором и третьем триместрах беременности от общего числа всех хромосомных аномалий, которые не были диагностированы в первом триместре.

Установлены неблагоприятные критерии наличия хромосомной аномалии у плода во втором и третьем триместрах беременности в группе среднего риска по результатам комбинированного пренатального скрининга на сроке 11-14 недель беременности, который включает в себя ультразвуковое исследование плода (измерение копчико-теменного размера, толщины воротникового пространства, оценка носовой кости и анатомии плода) и анализ биохимических маркеров, на основании чего производится расчет риска по хромосомным аномалиям, использование которого повышает эффективность диагностики хромосомных синдромов в пренатальном периоде.

Обоснованы ультразвуковые исследования в третьем триместре беременности, которые являются необходимым этапом в диагностике поздно манифестирующих пороков развития у плодов с хромосомными аномалиями в группах среднего риска.

Автором показана чувствительность каждого ультразвукового маркера по результатам проведения ультразвукового исследования у подтвержденных плодов с хромосомными аномалиями: гипоплазия/аплазия костей носа 74% – во втором триместре и 100% – в третьем триместре, преназальный отек 5.7% – во втором триместре и 50% – в третьем триместре, вентрикуломегалия 5.7% – во втором триместре 50% – в третьем триместре, пороки сердца 31% – во

втором триместре, 25% – в третьем триместре, пиелоктазия/гидронефроз 5.7% – во втором триместре 50% – в третьем триместре, расщелина верхней губы/твердого неба 5.7% – во втором триместре, клинодактилия 5.7% – во втором триместре, 50% – в третьем триместре, сандалевидная щель стопы 5.7% – во втором триместре, 75% – в третьем триместре, атрезия 12-перстной кишки 17% – во втором триместре, 50% – в третьем триместре, укорочение трубчатых костей 5.7% – во втором триместре, 100% – в третьем триместре, задержка роста плода 5.7% – во втором триместре, 100% - в третьем триместре, гипоплазия мозжечка 2.8% - во втором триместре, 25% – в третьем триместре, утолщение шейной складки 50% – в третьем триместре, брахицефалическая форма головы 50% – в третьем триместре, асцит с хилотораксом 25% – в третьем триместре, двусторонняя косолапость 25% – в третьем триместре, единственная артерия пуповины 5.7% – во втором триместре, многоводие 25.7% – во втором триместре, 75% – в третьем триместре. Данные чувствительности определяют показания к медико-генетическому консультированию семьи и назначения инвазивных методов исследования пренатально. При выявлении ультразвуковых маркеров в группах среднего и низкого риска, указывающих на высокие риски наличия хромосомного синдрома, проводят инвазивные методы исследования для забора генетического материала плода (амниоцентез или кордоцентез).

Доказано, что ультразвуковой алгоритм диагностики синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместрах беременности является эффективным диагностическим инструментом, позволяющим снизить процентную долю синдрома Дауна плода, диагностированную постнатально от 10,8% в среднем за период 2012–2014 г. до 2,4% в среднем за период 2015–2020 гг.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что представленные рекомендации по ультразвуковому обследованию беременных низкой группы риска позволяет повысить эффективность диагностики хромосомных аномалий у плода в пренатальном периоде.

Использование разработанных критериев отбора беременных средней группы риска, определяемых по данным ультразвуковых и биохимических маркеров, дало возможность повысить диагностику синдрома Дауна и других синдромов во втором и третьем триместрах беременности, позволяя подбирать оптимальную дальнейшую тактику в данной беременности и при планировании следующей. В рамках настоящего исследования были отобраны критерии ранней диагностики ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна у плода, которые в дальнейшем были валидизированы и внедрены в диагностический алгоритм для выявления синдрома Дауна во втором и третьем триместре беременности. Ретроспективный анализ показал, что диагностический алгоритм по контингентному скринингу для выявления синдрома Дауна у плода в значительной степени повышает пренатальную и антенатальную диагностику данного синдрома.

Результаты теоретических разработок, клинических исследований, основных положений и выводов диссертационной работы Абусевой Альбины Вадимовны используются в учебном процессе кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения № 9 – АВ от 02.10.2020), внедрены в практическую деятельность отделения медико-генетической консультации ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (акт внедрения № 5993 от 01.10.2020).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

идея базируется на повышении эффективности лучевой диагностики хромосомных аномалий у плодов средней и низкой группы риска. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным материалом 320422 обследованных в рамках комбинированного пренатального скрининга, помимо диагностированных 713 плодов в первом триместре, во втором и третьем триместре было выявлено еще 93 плода с хромосомными аномалиями, из них 78 – с синдромом Дауна, использованием

в работе современных методов лучевой диагностики: ультразвуковое исследование на приборах экспертного класса, наличием акушерской программы и автоматическим расчетом процентильных нормативных значений измеренных параметров, с применением объемного конвексного и вагинального датчика. Во всех случаях проводилась цитогенетическая верификация кариотипа плода и новорожденных, а при подозрении на микроделеционные синдромы проводился хромосомный микроматричный анализ. В обработке результатов исследования использованы современные подходы к выбору дизайна исследования, а также необходимые и достаточные методы статистического анализа. Полученные данные согласуются с результатами исследований, опубликованных в журналах перечня ВАК/Сеченовского Университета и международных баз цитирования. Первичная документация, подготовленная согласно актуальным требованиям, подтверждает достоверность полученных результатов.

Сформулированные выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, в полной мере отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Беременные наблюдались до исходов беременности, при этом регистрировались данные пренатальных скрининговых обследований. В данной популяции оценивалась эффективность, чувствительность, специфичность, охват и другие критерии эффективности скрининговых мероприятий. В качестве интересующей популяции в данном исследовании были отобраны 320242 беременны Республики Татарстан, которые состояли на учете в женских консультациях и на сроке беременности до 14 недель прошли первый пренатальный скрининг.

Сбор всех данных осуществлялся по разработанной анкете после письменного информированного согласия беременных, все данные были внесены в электронную базу данных. Были зарегистрированы демографические данные (ФИО, возраст, вес, рост), анамнестические данные (количество беременностей, родов и абортов в анамнезе, особенности течения

предыдущих беременностей, влияние потенциально тератогенных факторов, наличие ХА и ВПР в личном и семейном анамнезе), клинические данные (особенности течения беременности, срок беременности, количество плодов, наличие экстрагенитальной патологии, наличие гинекологической патологии, исход беременности в период наблюдения) и данные скрининг обследований.

При параметрическом распределении данных был применен параметрический тест ANOVA. При непараметрическом распределении данных мы обычно применяли тест Манн-Уитни. Критическим значением являлось $p=0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистических пакетов SPSS 16.0 (Чикаго, США) и EpiInfo 7.3.1 (Атланта, США).

Диссертационная работа соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. О достоверности полученных результатов свидетельствуют аргументированный выбор цели и постановка задач исследования, репрезентативность выборки пациентов, применение современных методов диагностики и методов статистической обработки полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в том, что:

автором было выбрано направление исследования исходя из самостоятельного анализа данных отечественной и зарубежной литературы, из которого в обзор литературы вошло 244 источника.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Абусевой А.В., получены в результате её самостоятельной научно-практической деятельности на базе кафедры ультразвуковой диагностики Казанской Государственной Медицинской Академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПИО Минздрава России.

Автором был усовершенствован имеющийся диагностический алгоритм на основании проведенного ретроспективного анализа всех 296 ложноотрицательных случаев из 320422 обследованных в рамках комбинированного пренатального скрининга с оценкой ультразвуковых

маркеров первого, второго триместра, а также выявленных пороков у новорожденных, проведены ультразвуковые исследования 39 плодов с подтвержденным синдромом Дауна и 15 плодов с другими хромосомными аномалиями, такие как, 46XY del (11) q23 (n=1), 47XX+mar (n=2), 47XY+9 (10) 46XY (7) (n=1), 69XXX (n=2), 46XXdel(4) (p14)- синдром Вольфа-Хиршхорна (n=1), синдром Эдвардса (n=4), синдром Шерешевского – Тернера (n=1), 69XX триплоидия (n=1), микроделеция 22 хромосомы (n=1), 47XY+13 – синдром Патау (n=1).

Сформулированы цель и задачи исследования, разработан принцип включения беременных женщин в исследование и их дальнейшего обследования. Обследование большинства беременных в рамках данного исследования выполнялось автором лично, в том числе получение исходных данных, обобщение полученных результатов, оценка результатов комбинированного скрининга и анализ объемного диагностического, инструментального и статистического материала.

Обработка и интерпретация полученных данных, формулировка основных положений и выводов осуществлена соискателем лично.

Диссертант непосредственно занималась подготовкой к публикации научных статей, тезисов и устных докладов, представленных на научно-практических конференциях.

Автор участвовала в разработке идеи, дизайна исследования, постановке целей и задач исследования. Лично автором были выполнены комбинированный пренатальный скрининг и ультразвуковое исследование плода во втором и третьем триместре беременности, сформирована база данных, проведена аналитическая и статистическая обработка полученных данных; отчет о полученных данных в публикациях, устных и постерных докладах. В соавторстве получен патент № 2760701 «Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности».

Проведена статистическая обработка данных. В работе автором лично подготовлены научные материалы и клинические примеры, таблицы (16), рисунки (44), изучены результаты эффективности применения алгоритма.

Соискатель лично докладывала результаты исследования на Всероссийских научных конференциях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени 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 медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Абусева Альбина Вадимовна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 22 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – повышение эффективности диагностики различных хромосомных аномалий плода в пренатальном периоде.

Присудить Абусевой Альбине Вадимовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, 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
академик РАН, д.м.н.,
профессор



 Терновой Сергей Константинович

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н.

 Павлова Ольга Юрьевна

«24» ноября 2023 года