

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор

по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н.,

К.Б. Мирзаев

*октябрь* 2022 г.



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на основании решения совместного заседания кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Абусева Альбина Вадимовна, 1985 года рождения, гражданство Российская Федерация, в 2007 г. окончила ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по специальности «Лечебное дело». В период 2007- 2008 гг. обучалась в клинической интернатуре по специальности «акушерство и гинекология» на базе кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии. В 2008 году прошла

переподготовку по специальности «ультразвуковая диагностика» на базе кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии. С 15.10.2013 г. по 15.10.2018 г. являлась соискателем кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 41 от 11.04.2016 года, выдана Казанской государственной медицинской академией.

С февраля 2012 г. по настоящее время Абусева Альбина Вадимовна работает в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» в должности врача ультразвуковой диагностики центра пренатальной диагностики.

#### **Научный руководитель:**

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович, доктор медицинских наук, профессор, основное место работы - 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.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «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» по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (14.01.13 - Лучевая диагностика и лучевая терапия) принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Абусевой А.В. «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» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (14.01.13 - Лучевая диагностика и лучевая терапия) является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В диссертационной работе решена научная проблема задача по улучшению

результатов диагностики различных хромосомных аномалий в пренатальном периоде.

Предложен модифицированный подход к диагностике синдрома Дауна в различные сроки беременности. Определено, что отсутствие эхографических маркеров в первом триместре формирует долю ложноотрицательных случаев хромосомных аномалий у плода, которые возможно диагностировать во втором и третьем триместрах беременности с помощью выявления эхографических маркеров. Установлено, что неблагоприятными критериями наличия хромосомной аномалии у плода во втором и третьем триместрах беременности являются: наличие даже одного эхографического маркера в группе среднего риска по результатам комбинированного пренатального скрининга, которая формируется при наличии любого из следующих биохимических маркеров: уровень  $\beta$ ХГЧ более 1,7 МоМ, уровень РАРР-А менее 0,5 МоМ, соотношение  $\beta$ ХГЧ (МоМ)/РАРР-А (МоМ) выше 2 и одновременное снижение  $\beta$ ХГЧ и РАРР-А менее 0,5 МоМ. Обосновано, что ультразвуковое исследование в третьем триместре беременности является необходимым этапом в диагностике поздно манифестирующих пороков развития у плодов с хромосомными аномалиями.

Разработанный и внедренный в практику способ позволяет выявить хромосомные аномалии у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместрах беременности, включающий проведение комбинированного пренатального скрининга на сроке 11-14 недель беременности, и классификацию на группы риска по хромосомным аномалиям. Способ выявления хромосомных аномалий у плодов заключается в том, 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:  $\beta$ -ХГЧ > 1,7 МоМ; РАРР-А  $\leq$  0,59 МоМ;  $\beta$ -ХГЧ/РАРР-А > 2;  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А < 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. Изобретение дает возможность избежать рождения ребенка с хромосомными аномалиями в 5-10 % случаев от общего числа всех хромосомных аномалий.

Разработанный 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 % до 2,4 %.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Несмотря на значительные достижения в области пренатального скрининга, включающие изучение биохимических и генетических маркеров хромосомных и врожденных аномалий как в материнской крови, так и в плаценте, в амниотической жидкости или в пуповинной крови, именно ультразвуковое исследование является той основой, с учетом которой строится план диагностических мероприятий. Более того, несмотря на эффективность комбинированного пренатального скрининга, все еще высокой остается частота ложноотрицательных результатов. Ложноотрицательными считаются все результаты комбинированного пренатального скрининга, когда у беременной диагностируется низкий или средний риск хромосомных аномалий у плода, однако во втором и третьем триместрах беременности или после родов выявляется хромосомная аномалия.

#### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором был разработан оригинальный дизайн исследования, усовершенствован имеющийся диагностический алгоритм, проведен анализ существующих методов ультразвуковой диагностики в первом триместре беременности, 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. Разработан алгоритм для контингентного скрининга хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска во втором и третьем триместрах беременности. Обработка и интерпретация полученных данных, формулировка основных положений и выводов осуществлена соискателем лично.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность работы подтверждается большим объемом клинико-инструментальных, функциональных, лабораторных (биохимических, цитогенетических и молекулярных исследований). О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов свидетельствует достаточный объем проведенных ультразвуковых исследований во втором и третьем триместрах беременности, достаточный объем анализированных

данных (320242 беременных на сроке 11–14 недель), адекватный статистический анализ числовых данных. Все исследования проводились на сертифицированном оборудовании. Достоверность также подтверждается актом проверки первичной документации (от 01.10.2020).

### **Научная новизна результатов проведенного исследования**

Изучена структура и частота эхографических маркеров у плодов с хромосомными аномалиями в группе среднего и низкого риска, по результатам комбинированного пренатального скрининга.

Применение алгоритма ультразвуковой исследования плода во втором и третьем триместрах беременности позволит диагностировать хромосомные аномалии у плодов в группах среднего и низкого риска.

Впервые разработан, запатентован и внедрен в практическую деятельность алгоритм способа выявления хромосомных аномалий у плодов во втором и третьем триместрах беременности на основании формирования беременных группы среднего риска хромосомных аномалий у плода. Патент № RU2760701C1 «Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности».

### **Практическая значимость проведенного исследования**

Разработана и внедрена в клиническую практику научная идея отбора беременных из группы низкого и среднего риска по результатам комбинированного скрининга для ультразвукового мониторинга.

Предложены и валидизированы критерии для разграничения группы среднего риска по результатам комбинированного пренатального скрининга.

На основании проведенного исследования улучшен диагностический алгоритм 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.

Данные проведенного исследования актуальны для врачей ультразвуковой диагностики, для акушеров-гинекологов, для врачей медико-генетической консультации и внедрены в педагогическую работу кафедры ультразвуковой диагностики КГМА.

### **Ценность научных работ соискателя**

На основании проведенного исследования улучшен диагностический алгоритм выявления хромосомных аномалий у плода, снижения числа постнатально выявленных хромосомных аномалий, в первую очередь синдрома Дауна.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Подтверждается включением в образовательную программу дополнительного профессионального обучения по направлению лучевая диагностика, в учебные планы цикла повышения квалификации врачей ультразвуковой диагностики, а также внедрением в клиническую практику отделения медико-генетической консультации Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», что подтверждено актом внедрения результатов в практику (от 01.10.2020 г.)

### **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Диссертационное исследование «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» рассмотрено и принято на заседании Комитета по Этике КГМА (Протокол № 5/11 от 08.11.2013).

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа 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», выполненная Абусевой Альбиной Вадимовной, соответствует шифру специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (14.01.13 - Лучевая диагностика и лучевая терапия).

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получен патент в соавторстве № 2760701 «Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности».

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России:

1. Терегулова, Л.Е. Анализ результатов массового централизованного пренатального скрининга I триместра беременности в Республике Татарстан

за 2012 год / Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина, А.В. Абусева, О.А. Токтарова // **Практическая медицина.** – 2013. – Т. 2 (1–2). – С. 150–155.

2. Абусева, А.В. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга 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.

3. Токтарова, О.А. Диагностика патологии центральной нервной системы плода в рамках пренатального скрининга I триместра по модулю FMF / О.А. Токтарова, А.В. Абусева, М.Г. Тухбатуллин, Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина // **Практическая медицина.** – 2014. – № 3 (79). – С. 118–124.

4. 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.

#### **Патенты:**

1. Патент № 2760701 С1 Российская Федерация, МПК С12N 15/00, А61В 8/00, А61В 8/06. Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности: № 2021110444: заявл. 13.04.2021: опубл. 29.11.2021 / А.В. Абусева, З.И. Вафина, М.Г. Тухбатуллин; заявитель Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

#### **Материалы конференций по теме диссертационного исследования:**

1. Абусева, А.В. Анализ результатов исследований 5 центров пренатальной диагностики хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода в сроки 11–14 недель в Республике Татарстан за 1-е полугодие 2012 г.: тезисы XII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, Небуг, 2012 / А.В. Абусева, Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина, О.А. Токтарова // **Пренатальная диагностика.** – 2012. – № 3. – С. 268.

2. Токтарова, О.А. Пороки сердечно-сосудистой системы, выявленные в ходе скрининга I триместра беременности за 1-е полугодие 2012 г.: тезисы XII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, Небуг, 2012 / А.В. Абусева, Л.Е. Терегулова, О.А. Токтарова // **Пренатальная диагностика.** – 2012. – № 3. – С. 268.

3. Абусева, А.В. Роль эхографических маркеров II и III триместров в выявлении хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска, по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра в Республике Татарстан за 2012–2013 гг.: материалы всероссийского конгресса «Радиология 2014» / М.Г. Тухбатуллин, Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина, О.А. Токтарова // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2014. – Т. 4 (S2). – С. 164–165.

4. Токтарова, О.А. Возможности пренатального скрининга I триместра беременности по модулю FMF для выявления патологии ЦНС плода: материалы всероссийского конгресса «Радиология 2014» / О.А. Токтарова, А.В. Абусева, М.Г. Тухбатуллин, Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2014. – Т. 4 (S2). – С. 188–189.

5. Абусева, А.В. Фенотип плодов с синдромом Дауна, попавших в группу среднего и низкого риска по результатам пренатального скрининга I триместра по модулю FMF в Республике Татарстан: тезисы VI съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 2014 / А.В. Абусева, Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** – 2014. – № 3. – С. 80. – DOI 10.24835

6. Абусева, А.В. Анализ случаев ультразвуковой диагностики синдрома Дауна у плодов, не выявленных в ходе комбинированного пренатального скрининга первого триместра: тезисы VI съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 2015. / А.В. Абусева, Л.Е. Терегулова // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** – 2015. – № 4S. – С. 11–12. – DOI 10.24835

7. Абусева, А.В. Анализ мультицентрового исследования диагностики синдрома Дауна в ходе пренатального скрининга в Республике Татарстан за период 2012-2018 гг.: тезисы XI съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 2019. / А.В. Абусева, Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина // **Ультразвуковая и функциональная диагностика.** – 2019. – № 2. – С. S1. – DOI 10.24835

8. Abuseva, A.V. Introduction of 1st trimester screening by the FMF algorithm in the Republic of Tatarstan / A.V. Abuseva, L.E. Teregulova, Z.I. Vafina // **12-th World congress in fetal medicine – 2013: abstracts accepted poster presentation, Marbella, Spain.** – URL: [https://fetalmedicine.org/var/uploads/File/0/0/2/1/2013\\_abstracts\\_1.pdf](https://fetalmedicine.org/var/uploads/File/0/0/2/1/2013_abstracts_1.pdf) (date of referral: 27.09.2020).



9. Teregulova, L.E. Retrospective analysis of false-negative cases of Down's syndrome, caught up in the group of medium and low risk according to the results of the I trimester prenatal screening of FMF algorithm in the Republic of Tatarstan, Russian Federation: abstracts of 24-th World congress of ultrasound in obstetrics&gynecology (ISUOG) – 2014, Barselona, Spai / A.V. Abuseva, L.E. Teregulova // **Obstetrics&Gynecology**. – 2014. – Vol. 44, S1. – P. 195.

10. Abuseva, A.V. Ultrasound diagnosis of Down's syndrome in fetuses included in the low-risk group of prenatal first-trimester screening: multicenter study-six centers of prenatal diagnostics of Tatarstan Republic, 2012–2018: abstracts of 29-th World congress of ultrasound in obstetrics&gynecology (ISUOG) – 2019, Berlin / A.V. Abuseva, L.E. Teregulova // **Obstetrics&Gynecology**. – 2019. – Vol. 54, S1. – P. 260.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

За годы подготовки диссертационной работы результаты исследования обсуждены и доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях. Abuseva A.V. приняла участие с докладами на II Съезде врачей ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Казань, 2009), XII Съезде Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии (Небуг, 2012), Республиканской межрегиональной конференции «Реализация национального проекта «Пренатальная дородовая диагностика нарушений развития ребенка», Межрегиональной конференции «Актуальные проблемы пренатальной диагностики» (Казань, 2012), 12<sup>th</sup> World Congress in Fetal Medicine (Марбелья, Испания, 2013), III Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Казань, 2014), Российском конгрессе «Радиология – 2014» (Москва, 2014.), VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2015), 29<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (Берлин, Германия, 2019), V Съезде Ассоциации специалистов медицины плода «Национального общества пренатальной медицины» с Всероссийской Научно-практической школой «Реализация пренатального скрининга ВПР и ХА в субъектах Российской Федерации» (Москва, 2020), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики» (Казань, 2021), I Межрегиональном форуме специалистов репродуктивной медицины «Человек родился» (Казань, 2022), IV Международная научно-практическая конференция «Медицина плода» (Казань, 2023), V Съезде врачей ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Самара, 2023).

### **Заключение:**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Диссертационное исследование Абусевой А.В. 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», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научно-практической задачи – улучшение выявления беременных с высоким риском хромосомных аномалий путем исследования шейки матки при помощи ультразвуковых методов исследования, имеющей существенное значение для практического здравоохранения и медицинской науки, в частности, ультразвуковой диагностики.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Абусевой Альбины Вадимовны «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» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (14.01.13 - Лучевая диагностика и лучевая терапия).

Заключение принято на совместном заседании кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Присутствовало на заседании 22 человека, из них докторов медицинских наук – 4, к.м.н. – 11; из них докторов медицинских наук по специальности 3.1.25. – 2, к.м.н. – 11.

Результаты голосования: «за» - 22 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 19 от 26 сентября 2022 г.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук,

доцент кафедры ультразвуковой диагностики

КГМА - филиала ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

 А.В. Ларюков

Подпись доктора медицинских наук Ларюкова Андрея Викторовича заверяю:

Чеботарева Татьяна Александровна

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Ученый секретарь

  
**Информация о лице, утвердившем Заключение ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России:**

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

В соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования РФ от 9 января 2020 г. № 1 "Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации" согласие на обработку персональных данных подтверждаю

 Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись проректора по научной работе и инновациям, доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:

Чеботарева Татьяна Александровна

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Ученый секретарь

  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

e-mail: rmaro@rmaro.ru; www.rmaro.ru