



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии»  
доктор медицинских наук, профессор

Петрухин Василий

Алексеевич

«*ад*» *ноября* 2023г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» о научно-практической значимости диссертационной работы Якубовой Дианы Ифраимовны «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

#### Актуальность темы исследования

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что, несмотря на активное изучение этиопатогенетических вопросов развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, до сих пор остаются окончательно нерешенными их многие аспекты.

Задержка роста плода (ЗРП) осложняет течение гестации от 7 – 24% всех наблюдений и до 40% недоношенных беременностей, является второй после преждевременных родов причиной перинатальной смертности и заболеваемости и увеличивает риск мертворождения в 4 раза. Современные стратегии скрининга плацентарной дисфункции в первом триместре, изначально использовавшиеся для профилактики преэклампсии, неэффективны в отношении задержки роста плода с поздним началом: чувствительность комбинированного скрининга первого триместра при ранней

манифестации ЗРП составила 56 – 63% и прогрессивно снижается при поздней манифестации ЗРП (43 – 48%).

Несмотря на многочисленное количество исследований, посвященных ЗРП, все еще существуют некоторые серьезные различия в отношении критериев определения ЗРП, дородового наблюдения и сроков родоразрешения беременных с данным осложнением.

ЗРП требует особого внимания со стороны не только акушера-гинеколога, но и врачей ультразвуковой диагностики, специалистов смежных специальностей.

Недостаточная степень научной разработанности проблемы ЗРП обусловила выбор темы диссертационного исследования, которое, безусловно, представляет большой интерес как с научной, так и с практической точки зрения. Значимость темы исследования Якубовой Дианы Ифраимовны заключается в поиске новых неинвазивных методов прогнозирования и дифференциальной диагностики ранней и поздней форм ЗРП, а также в разработке комплексного подхода к тактике ведения беременных с ЗРП на основании определения иммунологических маркеров и клинической классификации ЗРП.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Всемирной Организацией Здравоохранения подчеркивается, что одной из главных и первоочередных задач каждого государства является снижение частоты перинатальной и детской заболеваемости и смертности. Исследование, проведенное Якубовой Д.И. направлено как раз на решение данной проблемы при ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

#### **Новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений, так как впервые автором было проведено комплексное обследование беременных с ранней и поздней манифестацией ЗРП. Научные задачи, решенные в ходе выполнения диссертационного исследования, связаны с решением прикладной задачи – улучшения перинатальных исходов при ЗРП. Работа выгодно отличается тем, что разработанные автором практические рекомендации носят многоплановый характер, охватывая различные звенья патогенеза развития осложнений беременности.

Впервые Д.И. Якубовой проведено сывороточное определение 12 аутоиммунных антител методом твердофазного иммуноферментного анализа у пациенток с ранней и поздней манифестацией ЗРП. На основании проведенных комплексных исследований изучен вклад иммунологических маркеров в развитии ЗРП с ранней и поздней манифестацией. Произведена оценка спектра аутоиммунных антител и разработана прогностическая модель ранней и поздней форм ЗРП на основании определения уровня аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П Комплекс. Определена прогностическая и диагностическая значимость изолированных аутоиммунных антител и их комбинации при ранней и поздней манифестации ЗРП.

Впервые в России предложена клиническая классификация ЗРП на основании клинической характеристики беременной («гипертензивные нарушения во время беременности», «инфекции», «вспомогательные репродуктивные технологии», «хронические заболевания»), плода («преждевременные роды») и плаценты («кровотечение во II и III триместре беременности»). Используя ступенчатый алгоритм, выделено семь клинических фенотипов ЗРП, связанных с различными рисками неблагоприятных перинатальных исходов, а также сформировано три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов. Автором впервые установлены существенные различия при патогистологическом исследовании последов при ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Д.И. Якубова в своей диссертационной работе анализирует клинко-анамнестические характеристики беременных, анализ течения беременности и родов, состояние фетоплацентарного комплекса, оценку состояния новорожденных, патогистологические характеристики последов, а также иммунологические маркеры, рассматривает комплексный подход к прогнозированию и диагностике ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

В процессе работы было установлено клиническое значение иммунологических маркеров (изолированных аутоиммунных антител и их комбинации) в сыворотке крови матери методом ЭЛИ-П комплекс в прогнозировании и диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода.

С целью стратификации факторов риска и поиска новых путей исследования на основании этиологии ЗРП предложен подход к классификации ЗРП, в соответствии с клиническими характеристиками матери, плода и плаценты. В результате данного исследования отмечено семь клинических фенотипов ЗРП, связанных со статистически



значимыми различиями рисков неблагоприятных перинатальных исходов. Выделено три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов.

Аутоиммунные антитела и клиническая классификация задержки роста плода могут быть применены в практической деятельности для прогнозирования и дифференциальной диагностики ЗРП с ранней и поздней манифестацией с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Высокой прогностической и диагностической ценностью при ранней манифестации ЗРП обладает комбинация аутоиммунных антител (аутоантител к хорионическому гонадотропину человека, аутоантител к белку S100, аутоантител к белку мембраны тромбоцитов, аутоантител к мембранному антигену клеток клубочков почек) с чувствительностью 100% и специфичностью 83,1%. При поздней манифестации ЗРП – комбинация аутоиммунных антител (аутоантител к коллагену, аутоантител к белку S100, аутоантител к инсулину) с чувствительностью 73,3% и специфичностью 96,9%.

### **Личный вклад автора**

Автором разработан дизайн исследования, определены цели и задачи. Осуществлялся углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование научной работы, разработка подходов. Автор непосредственно принимала участие в практической реализации поставленных задач (осуществлялся отбор пациенток в соответствии с дизайном исследования, на основании критериев включения; анализ клиничко-anamnestических данных и формирование базы данных пациенток с исходами беременности; клиничко-инструментальное обследование, ведение беременных на амбулаторном и стационарном уровне и их родоразрешение; статистическая обработка данных и обобщение полученных результатов).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику родильного дома Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». Также результаты работы используются в процессе обучения студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные результаты диссертации, практические рекомендации для выбора адекватной врачебной тактики у пациенток с ЗРП рекомендуется внедрять в практическую работу врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, акушерских стационаров. Теоретические положения, целесообразно использовать в учебном процессе (лекции и практические занятия) на кафедрах акушерства и гинекологии для студентов, ординаторов, аспирантов.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ из них две оригинальные научные статьи в изданиях, включенных в Перечень рекомендуемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; три научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus; две научные статьи в иных изданиях; шесть публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Основные положения диссертационной работы представлены на: XIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2020); XXII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке»: «Глобальные вопросы и проблемы современности в аспекте модернизации в медицине и образовании» (Москва, 2020); XXIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» COVID- 19 Вчера-Сегодня-Завтра (Москва, 2021); XLIII Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им А.И. Евдокимова (Москва, 2021); XIV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2021); IX научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2021» (Москва, 2021); X Юбилейной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2022» (Москва, 2022); XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2022); XVII ежегодном Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2022); XV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2022); XXIX Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023); Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, 2023).

## **Достоверность диссертационного исследования**

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью соответствуют им. В диссертации подробно описаны клинико-anamnestические характеристики беременных, включенных в исследования, а также стандартные и специальные методы. Исследование проведено в два этапа. В исследование было включено 549 беременных (389 на ретроспективном этапе и 160 – на проспективном), что является достаточным.

Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена современными способами обработки данных. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS statistic 28.0.1 и StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). С помощью ROC-анализа устанавливали прогностическую значимость, разделяющее значение количественного признака в точке cut-off оценивалось по наивысшему значению индекса Юдена. Диагностическая ценность комбинации аутоиммунных антител при ранней и поздней манифестации ЗРП, проводили посредством метода логистической регрессии. Достоверность полученных результатов была оценена по точному критерию Фишера.

Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, а также подтверждают положения, выносимые на защиту.

## **Структуру и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методом и материалов исследования, результатов собственных исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 34 таблицами, приведены два клинических случая. Указатель использованной литературы содержит 228 библиографических источников, из них 67 отечественных и 161 зарубежных публикаций.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Якубовой Дианы Ифраимовны построена традиционно и включает в себя оглавление, введение, 4 главы (первая глава – обзор литературы, вторая глава – клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования, третья глава – результаты собственных исследования, четвертая глава –



обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации, список литературы.

Методическое оснащение полностью соответствует поставленным целям и задачам исследования. Цели и задачи исследования сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Автором подробно представлено описание всех этапов исследования, методик и технологий, использованных для выполнения научного исследования. Материалы диссертационной работы изложены научным языком, весь иллюстрированный материал грамотно оформлен, высоко информативен, четко отражает полученные автором результаты, имеет соответствующие комментарии. На основании результатов исследования создана система практических рекомендаций, разработан алгоритм, определяющий тактику лечебно-профилактических мероприятий и динамического наблюдения при беременности с задержкой роста плода (с ранней и поздней манифестацией). Все научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации достоверны, логичны и соответствуют полученным данным.

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **Заключение**

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.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, научной и практической значимости диссертация Якубовой Дианы Ифраимовны 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Якубовой Дианы Ифраимовны на тему: «Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика» обсуждён и одобрен на совместном заседании научных сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», протокол № 22 от «27» октября 2023 г.

Руководитель акушерского физиологического отделения  
ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии»  
доктор медицинских наук

Шугинин Игорь Олегович

Подпись доктора медицинских наук,  
И.О. Шугинина «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗМО МОНИИАГ  
доктор медицинских наук

*02.11.2023 г.*



Никольская Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»  
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А, телефон: 8(495)011-00-42,  
e-mail: [mz\\_moniiag@mosreg.ru](mailto:mz_moniiag@mosreg.ru), Web-сайт: <https://moniiag.ru>