

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделением ультразвуковой и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
КОСТЮКОВА КИРИЛЛА ВИТАЛЬЕВИЧА

на диссертационную работу Смирновой Александры Александровны на тему «Многократные внутриутробные переливания крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Актуальность диссертационной работы

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПН), вызванная изоиммунологической несовместимостью крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, остается крайне актуальной проблемой в Российской Федерации, встречаясь у 0,6–1% детей. Недостаточность профилактических мероприятий является основной причиной отсутствия тенденции к снижению частоты развития резус-изоиммунизации за последние годы. Развитие тяжелой анемии и иммунной водянки зачастую приводит к гибели плода или новорожденного. Перинатальная смертность при гемолитической болезни плода (ГБП) в Российской Федерации остается высокой и составляет 15–16%. Тяжелое течение гемолитической болезни плода нередко связано с поздней диагностикой и несвоевременно начатом лечении.

В последние десятилетия активно развивается фетальная медицина. Данное направление акушерства выделяет плода как пациента. Внедрение

современных методов визуальной диагностики и лечебных мероприятий, позволяют не только диагностировать анемию плода, но и проводить её коррекцию. С 2000-х годов повсеместно стала применяться неинвазивная пренатальная диагностика анемии плода – доплерометрия максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА). Однако данная методика имеет ограничения – доплерография позволяет диагностировать умеренную или тяжелую фетальную анемию, а после 35 нед беременности диагностическая значимость данного метода снижается. В 1981 г. С.Н. Rodeck провел первое внутриутробное внутрисосудистое переливание крови (ВПК). Эта операция позволила значительно снизить количество перинатальных потерь. Несмотря на более чем 30-летний опыт применения указанной методики, остаётся ряд нерешенных вопросов, в частности: какова диагностическая значимость оценки анемии на основании максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии при многократных внутриутробных переливаниях; какое количество ВПК необходимо пациенткам с тяжелыми формами ГБП. Кроме того, отсутствуют данные о том до какого срока возможно пролонгировать беременность, осложненную тяжелым течением гемолитической болезни плода, а также о влиянии многократных ВПК на состояние новорожденных.

Учитывая все вышесказанное, диссертационная работа Смирновой Александры Александровна, посвященная оценке целесообразности и эффективности многократных внутриутробных переливаний крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни, является чрезвычайно актуальной и имеет высокую практическую значимость.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов

Новизной исследования, проведенного Смирновой А.А., являются разработанные процентильные шкалы уровней гемоглобина и гематокрита плода в зависимости от срока гестации перед первым ВПК, позволяющие прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы беременности пациенток с тяжелыми формами ГБП.

Научным достижением диссертационной работы Смирновой А.А. является разработанный и внедренный протокол неинвазивной диагностики анемии у плода при тяжелых формах ГБП в динамике, основанный на мониторингировании значений максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) плода и скорости снижения гематокрита.

Предметом активного научного интереса Смирновой А.А. стало изучение особенностей обмена железа, изменений биохимических параметров и показателей коагуляции в крови новорожденных с гемолитической болезнью, перенесших многократные ВПК (от 3 до 7).

В диссертационной работе Смирновой А.А. продемонстрирована важность раннего (с 19 недели гестации) начала внутриутробного лечения тяжелых форм ГБП и впервые доказана необходимость проведения, как минимум, четырех внутриутробных гемотрансфузий при отечной форме ГБП.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения и выводы диссертации Смирновой А.А. базируются на фундаментальных положениях, концепциях, гипотезах и подходах к улучшению перинатальных исходов у пациенток с резус-сенсibilизацией и тяжелыми формами ГБП после многократных ВПК.

В исследовании соискатель корректно использует современные лабораторные методики и методы статистического анализа.

Информационно-эмпирическая основа исследования Александры Александровны представлена данными обследования достаточного числа пациенток с беременностью, осложненной ГБП ($n=99$), перенесших многократные ВПК (от 3 до 7), а также их новорожденных ($n=95$), что позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов.

Научная достоверность и обоснованность теоретических положений, результатов, выводов, предложений и рекомендаций диссертационного исследования Смирновой А.А. определяются теоретико-методологической аргументированностью, полнотой охвата научных концепций, качественным анализом данных обследования всей когорты беременных с резус-сенсibilизацией и их новорожденных с ГБ.

Оригинальные данные по кислотно-основному состоянию и биохимическим показателям крови детей позволили автору диссертационной работы доказать, что после многократных ВПК на показатели крови у новорожденных с ГБ оказывает влияние, в первую очередь, тяжесть течения заболевания и в меньшей степени - количество выполненных ВПК.

Последовательность и логика в изложении текста и структурировании материалов работы, систематизация результатов исследования позволили автору добиться целостности диссертации и обеспечить аргументированность выводов и положений.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные соискателем результаты являются значимыми для науки, так как в диссертационной работе доказана целесообразность многократных

лабораторные (клинический анализ крови и параметры кислотно-основного состояния крови новорожденного) и статистические методы. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Результаты собственных представлены в Главе 3, в которой изложен анализ особенностей течения тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного при многократных внутриутробных переливаниях крови. Представлен подробный анализ перинатальных исходов у беременных резус-сенсibilизацией в зависимости от количества перенесенных ВПК. Автором показано, что после многократных ВПК на показатели крови у новорожденных с ГБ оказывает влияние, в первую очередь, тяжесть течения заболевания и в меньшей степени - количество выполненных ВПК.

В Главе 5 («Обсуждение») полученные результаты подвергнуты всестороннему и глубокому анализу, сопоставлены с современными научными работами, выполненными российскими и зарубежными авторами по данной тематике, что позволило соискателю с высокой степенью обоснованности сформулировать основные положения и выводы диссертации, которые полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях различного уровня, в том числе, с международным участием, опубликованы в виде 4 печатных работ в журналах, включенных в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций.

Аннотация полностью отражает содержание диссертационной работы.

Работа является завершенной и логичной. Принципиальных замечаний к диссертации нет. Важность проведенных автором исследований, как с научных, так и с практических позиций, неоспорима.

Общая оценка диссертационной работы Смирновой Александры Александровны высокая. Возникшие, во время знакомства с работой незначительные замечания были обсуждены, а ряд вопросов требуют более подробного разъяснения:

1. Чем вы можете объяснить различное снижение скорости гематокрита в 20–24 недели и 31–32 недели, 2,5% до 1,0% соответственно?
2. Какова роль на Ваш взгляд в оценке тяжести гемолитической болезни плода таких ультразвуковых критериев как гепато- и спленомегалия, плацентомегалия?
3. Выполнялось ли Вами внутривертебральное переливание эритроцитарной массы при отечной форме ГБП и её раннем дебюте?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертация Смирновой Александры Александровны на тему «Многократные внутриутробные переливания крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни», выполненная под руководством доктора медицинских наук Конопляникова Александра Георгиевича и представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная задача по оценке целесообразности и эффективности многократных внутриутробных переливаний крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни. Диссертационная работа полностью

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №355, от 02.08.2016 г. №748), а ее автор Смирнова Александра Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр
акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика
В. И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, заведующий
отделением ультразвуковой и
функциональной диагностики



Костюков Кирилл Витальевич

Подпись доктора медицинских наук Костюкова К.В. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России

кандидат медицинских наук, доцент



Павлович Станислав Владиславович

« 16 » 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

e-mail: k_kostyukov@oparina4.ru Телефон: +7(495)531-4444