

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Михайлова Антона Валерьевича на диссертационную работу Смирновой Александры Александровны на тему «Многokратные внутриутробные переливания крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

1. Актуальность темы

Показатель младенческой смертности и его структура является одним из основных индикаторов оценки эффективности системы здравоохранения в обеспечении здоровья населения. В Российской Федерации за последние годы достигнуты существенные успехи по снижению величины показателя младенческой смертности, так если в 2015 г. он составлял 8,6, то к 2023 г. во многих регионах страны он снизился менее целевых значений для 2024 г. в 4,5‰, что соответствует показателям в европейских странах. В структуре смертности детей до 1 года 60-65% случаев приходится на период новорожденности, из них 70% - на первую неделю жизни.

Решения проблем ведения беременности у женщин с Rh-отрицательной принадлежностью крови, профилактика развития у них резус-изоиммунизации, возможность антенатальной оценки степени тяжести ГБП и внутриутробное лечение ее тяжелых форм признано наиболее успешными технологиями в истории перинатальной медицины. Однако, перинатальная смертность при гемолитической болезни плода (ГБП) и новорожденного (ГБН) достигает составляет 0,037‰, летальность при ГБН – 0,22%, что не может продолжать вызывать беспокойство. Это состояние вопроса в нашей стране объясняется отсутствием повсеместного 100% проведения

всего комплекса мер по профилактики резус-изоиммунизации у резус-отрицательных беременных женщин, несмотря на наличие уже двух последовательных выпусков Клинических рекомендаций, что приводит к тому что проблема лечения ГБП не теряет своей актуальности до настоящего времени.

Важная роль в улучшении антенатальных и неонатальных показателей отводится пренатальной диагностике, которая включает комплекс диагностических мероприятий по выявлению врожденной или наследственной патологии у плода, а при ряде заболеваний, использовать методы их внутриутробной коррекции. Своевременная антенатальная диагностика и лечение патологических состояний плода позволяет существенно увеличить сроки продолжительности внутриутробного развития плода, предупредить необходимость раннего преждевременного родоразрешения и, тем самым, профилактировать постнатальные состояния с высокой частотой последующей инвалидизации у детей.

Внутриутробное лечение заболеваний плода - относительно молодое и постоянно развивающееся направление перинатальной медицины. На протяжении последних десятилетий технологии фетальной медицины совершенствовались, в том числе, это относится к методам лечения гемолитической болезни плода. На сегодняшний день общепризнанным методом выбора лечения тяжелых форм ГБП является внутриматочное внутрисосудистое переливание плоду отмытых лейкофильтрованных эритроцитов донора, которое подтвердил свою высокую эффективность.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Смирновой А.А., посвященная оценке целесообразности и эффективности многократных внутриутробных переливаний крови (ВПК) плоду при тяжелых формах

гемолитической болезни, является чрезвычайно актуальной, имеет высокую практическую значимость.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Смирновой Александры Александровны обоснованы результатами комплексного тщательно спланированного обследования 99 беременных с резус-конфликтом и тяжелыми формами ГБП, а также 95 новорожденных с ГБ. Объем выполненных исследований в совокупности с использованием современных лабораторных методик и методов статистического анализа позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов.

В работе Смирновой А.А. на основании анализа лабораторных показателей клинического анализа и кислотно-основного состояния крови у новорожденных с ГБ установлено, что после многократных ВПК на величины показателей крови определяются, в первую очередь, тяжестью течения самого заболевания и в меньшей степени - количеством выполненных ВПК.

Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

3. Новизна исследования, научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Научной новизной исследования Смирновой А.А. стал предложенный автором научно обоснованный протокол неинвазивной диагностики степени

выраженности анемии у плода в динамике при тяжелых формах ГБП. Автором показано, что зональная оценка значений максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) плода может быть эффективно использована только при проведении первых двух ВПК. Начиная с третьего ВПК, показанием к проведению гемотрансфузии в первую очередь должна учитываться средняя ежедневная скорость снижения гематокрита, величина которой зависит от срока беременности.

В диссертационной работе Смирновой А.А. обосновано предпочтительное использование при ВПК трансплацентарного доступа, осуществляемого без вхождения иглы в амниотическую полость, при котором конец иглы вводится в вену пуповины непосредственно в месте ее отхождения от плаценты.

Следует особо подчеркнуть, что в рамках диссертационной работы продемонстрирована важность раннего, уже с 19 недели беременности, начала внутриутробного лечения тяжелых форм ГБП и доказана необходимость выполнения многократных внутриутробных гемотрансфузий при лечении отечных форм ГБП.

Необходимую степень достоверности результатов диссертационной работы обеспечили научно обоснованные цель и задачи исследования, обширный клинический материал и адекватный выбор современных методов исследования. Все научные положения, изложенные в диссертационной работе Смирновой А.А., аргументированы, обоснованы и достоверны.

4. Значимость для науки полученных автором диссертации результатов

Научная ценность диссертационной работы Смирновой А.А. заключается, прежде всего, в том, что автору удалось наглядно продемонстрировать значимость доплерометрического метода диагностики анемии плода при ГБП перед первым и вторым ВПК, а также доказать, что оценка МСК СМА

не является достоверным показателем для определения времени проведения последующих гемотрансфузий, так как чувствительность в отношении степени выраженности анемии перед 3-м, 4-м, 5-м и 6-м ВПК относительно низкая и составляет 79,8%, 64,4%, 51,6% и 45,5%, соответственно.

Не менее важной научной составляющей диссертационной работы являются разработанные процентильные шкалы уровней гемоглобина и гематокрита плода в зависимости от срока беременности перед первым ВПК, которые следует использовать с целью прогноза неблагоприятных перинатальных исходов беременности при резус-конфликте у пациенток с тяжелыми формами ГБП.

Особый научный интерес представляет результаты по оценке перинатальных исходов, которые продемонстрировали, что многократные ВПК позволяют повысить выживаемость плодов с тяжелыми формами ГБ до 96%, пролонгировать беременность до сроков 32-36 недель гестации у 72,7% пациенток. Показана возможность эффективного лечения отечной формы ГБП у 80,9% плодов благодаря многократным ВПК, начиная с ранних сроков беременности, обеспечивающих значительное улучшение перинатальных исходов.

5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Смирновой Александры Александровны оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к подобным работам, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 254 источника: 78 – отечественных, 176 – зарубежных. Диссертационная работа изложена на 177 страницах.

Несомненный интерес вызывает **Глава 1** (обзор литературы), в котором на основании тщательного анализа литературы описаны современные позиции ведущих отечественных и зарубежных исследователей в отношении эффективности и безопасности многократных внутриутробных переливаниях крови плоду. Подача литературных данных в легкой для восприятия форме в совокупности с корректным сопоставлением результатов разных авторов дает основание согласиться с актуальностью, сформулированной автором цели и задачами научно-исследовательской работы.

В **Главе 2** даны характеристики основных групп обследованных беременных и новорожденных, описаны использованные автором современные методы исследования и методы статистической обработки полученных результатов.

В **Главе 3**, посвященной результатам собственных наблюдений, автором проанализированы особенности течения тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного при многократных внутриутробных переливаниях крови. Подробно описаны результаты собственных наблюдений по оценке эффективности и безопасности многократных внутриутробных переливаний крови плоду. Проведен анализ перинатальных исходов после многократных внутриутробных переливаний крови.

Собственные данные изложены корректно, наглядно иллюстрированы 13 таблицами и 61 рисунком, что логично подводит к сформулированным Смирновой А.А. выводам и практическим рекомендациям.

В **Главе 4** (Обсуждение) проведен анализ собственных результатов в сопоставлении с данными российских и зарубежных авторов, наглядно демонстрирующий высокий профессиональный уровень соискателя ученой степени кандидата медицинских наук.

Выводы диссертации соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам.

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

Что касается автореферата диссертации, то он полностью соответствует представленной диссертации и отражает все этапы исследования, а иллюстративный материал достаточен для получения полного представления о выполненной научной работе.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

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

Таким образом, диссертационная работа Смирновой Александры Александровны на тему «Многократные внутриутробные переливания крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - оценки целесообразности и эффективности многократных внутриутробных переливаний крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационное исследование Смирновой А.А. 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 №355 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом №17»,
главный научный сотрудник ФГБНУ "НИИ акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта"
профессор кафедры акушерства, гинекологии и
репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
доктор медицинских наук,
профессор

Михайлов Антон Валерьевич



Подпись доктора доктор медицинских наук,
профессора Михайлова А.В. заверяю

Заместитель главного врача
по кадровой работе

Державина А.Н.

192174, г. Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская 4,
8(812)7774877, e-mail:rd17@zdrav.spb.ru



«01» февраля 2023 г.