

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
учреждение
«Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства и
младенчества» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России)
ул. Репина, д.1, Екатеринбург, 620028
(343)371-87-68, 371-10-57, факс 371-87-73
ОГРН 1026602333944 ОКПО 01966845
ИНН 6658021459 КПП 665801001
E-mail: omm@niiomm.ru
[www: niiomm.ru](http://www.niiomm.ru)
31.01.2023 № 120-02

УТВЕРЖДАЮ:

Директор федерального
государственного бюджетного
учреждения «Уральский научно-
исследовательский институт охраны
материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, Засл.врач РФ
профессор Г.Б. Мальгина



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Смирновой Александры Александровны на тему «Многократные внутриутробные переливания крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Актуальность диссертационной работы

По статистическим данным, частота гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПиН) в Российской Федерации колеблется от 0,1 до 2,5%, не меняется в течение последних 10 лет, в структуре перинатальной заболеваемости и смертности (ПС) составляет соответственно 9,9 и 1,46% от всех родившихся. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах страны, существенно отличаются от данных зарубежных авторов. В России число резус-иммунизированных

женщин достигает 1,2%. По данным УЗИ, признаками развития гемолитической болезни плода являются такие проявления анемии у плода, как увеличение пиковой скорости в средней мозговой артерии (СМА) более 1,5 МоМ, увеличение кардиофemorального индекса (КФИ) более 0,59. Пиковая скорость в средней мозговой артерии — это максимальная скорость, которая регистрируется в данном сосуде.

Для раннего выявления заболевания значимым также является исследование крови плода (группы крови, резус-фактора, уровней гемоглобина, гематокрита), полученной путем кордоцентеза и проводимое с начала 18-й недели беременности.

Современным методом лечения гемолитической болезни при прогрессировании анемии у плода является внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, позволяющее повысить уровень гемоглобина, гематокрита, снизить риск развития отечной формы заболевания и пролонгировать беременность. Внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия в настоящее время — это единственный эффективный метод коррекции тяжелой анемии у плода путем введения в вену пуповины под УЗ- контролем донорской свежей лейкофильтрованной эритроцитарной массы с уровнем гематокрита не менее 80% и отрицательным резус-фактором

Смерть новорожденных при тяжелых формах ГБПН наступает в результате полиорганной недостаточности, у выживших детей возможна инвалидизация в результате последствий гипоксического поражения головного мозга. Из всех клинических форм наиболее часто и тяжело заболевание протекает при резус-конфликте.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Смирновой А.А., посвященного оценке целесообразности и эффективности многократных внутриутробных переливаний крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни, не вызывает сомнения в связи с тем, что в работе научно обоснована и экспериментально подтверждена

целесообразность проведения многократных ВПК при тяжелых формах ГБП для пролонгирования беременности и повышения жизнеспособности плода.

Связь работы с планом исследований соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа А.А. Смирновой «Многократные внутриутробные переливания крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования обоснована, прежде всего, тем, что на основании мониторингирования значений максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСК СМА) плода и скорости снижения гематокрита автором разработан и научно обоснован протокол неинвазивной диагностики анемии у плода при тяжелых формах ГБП в динамике.

В рамках диссертационной работы Смирновой А.А. расширены представления об особенностях обмена железа, изменениях биохимических параметров и показателей коагуляции в крови новорожденных с гемолитической болезнью, перенесших многократные ВПК (от 3 до 7).

Диссертантом впервые обоснована и подтверждена значимость диагностики выраженной анемии плода на основании разработанных процентильных шкал уровней гемоглобина и гематокрита плода в зависимости от срока гестации перед первым ВПК с целью прогноза неблагоприятных перинатальных исходов беременности при резус-конфликте у пациенток с тяжелыми формами ГБП.

В диссертационной работе Смирновой А.А. описано использование трансплацентарного доступа, осуществляемого без вхождения в

амниотическую полость, при котором конец иглы вводится непосредственно в место отхождения пуповины, и подтверждена целесообразность его применения.

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Для решения поставленных задач автором лично выполнен набор клинического материала, сбор анамнестических данных, клиническое обследование, разработка протокола неинвазивного ведения беременных с резус-сенсibilизацией, а также проводилось ведение родов у наблюдаемых. Автор овладел методикой внутриутробного переливания крови плоду и самостоятельно выполнил все процедуры ВПК в данном исследовании.

Значимость для науки полученных автором диссертации результатов

Значимость проведенной соискателем научно-исследовательской работы определяется, в первую очередь, разносторонним материалом и значительным объемом исследования по прогнозированию неблагоприятных исходов беременности при резус-конфликте и тяжелых формах ГБП при помощи разработанных автором перцентильных шкал значений гемоглобина и гематокрита.

Несомненный научный интерес представляют результаты оценки эффективности проведения многократных внутриутробных переливаний крови плоду в ГБУЗ ЦПСиР ДЗМ на основании анализа частоты выполнения ЗПК и гемотрансфузий у новорожденных с ГБ в настоящее время (2014-2018 гг) и в более ранний период (1995-2006 гг).

Другая принципиальная находка диссертационной работы - описание безопасности трансплацентарного доступа без вхождения в амниотическую полость, при котором конец иглы вводится непосредственно в место отхождения пуповины.

Совокупность перечисленных находок позволяют сделать заключение о том, что Александре Александровне удалось наглядно продемонстрировать

улучшение перинатальных исходов при тяжелых формах ГБП после многократных ВПК: повышение выживаемости плодов с тяжелыми формами ГБ до 96%, пролонгирование беременности до сроков 32-36 недель гестации у 72,7% пациенток.

Важно подчеркнуть тот факт, что собственные данные получены автором в ходе выполнения корректно сформулированных протоколов исследования с применением современных лабораторных методов, значимо повышающих научную ценность результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя»), Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»).

Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы практикующими врачами акушерами-гинекологами, а также могут служить научно-практической базой для дальнейших исследований и совершенствовании лечебно-реабилитационных мероприятий.

Врачам женских консультаций беременных с резус-сенсibilизацией, отягощенным акушерским анамнезом и повышением титра антител при сроке 18 недель необходимо направлять пациенток в специализированные перинатальные центры для решения вопроса о проведении кордоцентеза и внутриутробного переливания крови плоду.

В специализированных перинатальных центрах выбор тактики ведения беременных с резус-сенсibilизацией осуществляется в зависимости от полученных показателей МСК СМА с использованием номограммы этого

показателя для соответствующего срока гестации.

При отечной форме ГБП первое ВПК необходимо проводить как можно раньше, начиная с 19 недели гестации, и выполнить необходимо, как минимум, четыре гемотрансфузии.

Полученные автором диссертации данные могут быть применены в педагогическом процессе в медицинских высших учебных заведениях при обучении студентов, подготовке ординаторов, врачей в рамках постдипломного образования.

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

Обоснованность сформулированных соискателем положений определяется комплексным методологическим подходом к решению проблемы по оценке целесообразности и эффективности многократных внутриутробных переливаний крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни и подтверждается достаточным количеством клинического материала, достаточным объемом использованных методов диагностики и лечения. Все научные положения и выводы, изложенные в диссертационной работе, аргументированы, обоснованы и достоверны.

В исследовании Смирновой А.А. с целью установления степени выраженности анемии и определения показаний к проведению кордоцентеза и ВПК у всех беременных с резус-сенсibilизацией определяли значение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода (МСК СМА) с последующей зональной оценкой ее показателей по номограмме, разработанной G. Mari. Для оценки информативности доплерометрического метода диагностики анемии у плода перед каждым ВПК определяли величину отклонения МСК СМА (Δ МСК) от порогового значения скорости, соответствующего 1,5 Multiple of Median (MoM). Чувствительность доплерометрической оценки Δ МСК от 1,5 MoM рассчитывали как отношение числа плодов с выраженной анемией, выявленной по данным

метода, к числу всех плодов, которым выполнена доплерометрия. Высокой считали чувствительность не ниже 90%.

Скорость снижения гематокрита в пуповинной крови автором принята за основное показание к повторным ВПК («золотой стандарт») и рассчитана как соотношение разницы между уровнем гематокрита до следующего и после предыдущего ВПК к количеству дней между процедурами. Показаниями к повторным ВПК в исследовании Смирновой А.А. были: скорость снижения гематокрита на сроках 20-24 нед. равная 1,6-2,5%/сут., 25-27 нед. – 1,2-1,5%/сут., 28-30 нед. – 0,8-1,1%/сут., 31-32 нед. – 0,6-1,0%/сут.; давность предыдущей трансфузии 2-3 недели; значения МСК СМА в зоне А; срок гестации до 33 нед.

С целью прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при резус-конфликте диссертантом разработана перцентильная шкала показателей гематокрита в зависимости от сроков гестации перед первым ВПК. При уровне гематокрита <25-го перцентиля отмечена антенатальная гибель 75% плодов в сроки 25-27 нед. гестации, высокая частота наступления экстремально ранних и ранних ПР – в 76,8%, что подтверждает возможность рассматривать 25-й перцентиль как пороговый при прогнозировании неблагоприятных исходов у беременных с резус-конфликтом и тяжелыми формами ГБП, перенесших многократные ВПК.

Достоверность данных базируется на достаточном объеме проведенных исследований. В работе использованы современные лабораторные методы. Результаты получены на сертифицированном и откалиброванном оборудовании. Для обработки данных автором использованы адекватные статистические методы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Смирновой А.А. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики

материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, включающего 254 источника, в том числе 78 отечественных и 176 иностранных. Текст изложен на 177 страницах, включает 13 таблиц и 61 рисунок.

Во введении диссертации обоснована актуальность исследования, отражены научная новизна, практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту, даны сведения о публикациях.

В обзоре литературы автор компетентно приводит анализ современных представлений об эффективности и безопасности многократных внутриутробных переливаниях крови плоду. В Главе 1 представлен анализ методов и сроков родоразрешения беременных с резус-сенсibilизацией и тяжелыми формами гемолитической болезни плода, а также аспекты обследования и лечения новорожденных с гемолитической болезнью, перенесших внутриутробно многократные гемотрансфузии. Обзор литературы свидетельствует о несомненной актуальности предпринятого автором исследования и необходимости решения поставленных задач.

В главе «Материалы и методы» приведено описание современных методов исследования, использованных автором, даны характеристики основных групп обследованных беременных, а также описаны методы статистической обработки полученных данных.

Клинической характеристике обследованных пациенток посвящена Глава 3, в которой подробно проанализированы особенности течения тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного при многократных внутриутробных переливаниях крови. Основная часть Главы 3 посвящена изучению эффективности и безопасности многократных внутриутробных переливаний крови плоду, а также перинатальным исходам после многократных ВПК. Глава написана на высоком научном уровне.

Обсуждение полностью отражает основные положения диссертации и позволяет оценить весь объем работы, проведенной диссертантом по

изучению данной темы.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из проведенной работы. Принципиальных замечаний по работе нет.

По теме диссертации опубликовано 4 научные статьи в медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Автореферат полностью соответствует представленной диссертации и отражает все этапы исследования, а иллюстративный материал достаточен для получения полного представления о выполненной научной работе.

Заключение

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 решается актуальная задача по оценке целесообразности и эффективности многократных внутриутробных переливаний крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни.

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 заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология.

Отзыв подготовлен в научном отделении антенатальной охраны плода, обсужден и утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. На заседании присутствовало 22 человека из 28, в том

числе, 6 докторов наук и 5 кандидатов наук по профилю рассматриваемой диссертации (протокол № 2 от 31.01.2023 года).

Главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук (3.1.4 – акушерство и гинекология), профессор

 Башмакова Надежда Васильевна

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Н.В. Башмаковой заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, к.м.н.



Бычкова Светлана Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

620028, город Екатеринбург, улица Репина, дом 1.

Телефон: 8-343-371-87-69

e-mail: omm@niiomm.ru