

**Заключение диссертационного совета Д 208.040.03 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от «10» февраля 2020 года протокол № 2 о присуждении Родионовой Александре Михайловне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальной аритмии» в виде рукописи по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология принята к защите «09» декабря 2020 года, протокол № 22, диссертационным советом Д 208.040.03 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.).

Соискатель Родионова Александра Михайловна 1987 года рождения, в 2012 году окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело». *(В 2014 году окончила клиническую ординатуру по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации)*

С 2016 года соискатель кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) ( *прежнее наименование - кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации*).

С 2014 года и по настоящий момент работает ассистентом кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **ИГНАТКО ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА** – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры.

**Официальные оппоненты:**

**Кузьмин Владимир Николаевич** - гражданин России, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры.

**Серова Ольга Федоровна** - гражданка России, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр», главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Московской области – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО МОНИИАГ), г. Москва, в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором, Петрухиным Василием Андреевичем, указала, что диссертационная работа Родионовой Александры Михайловны на тему: «Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальной аритмии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача акушерства и перинатологии – индивидуализации тактики ведения беременных, снижение перинатальной заболеваемости, смертности и детской инвалидизации при фетальной аритмии и малых аномалиях развития сердца плода, что соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

По теме диссертации опубликовано 19 научных работы, общим объемом 2,8 печатных листа, в том числе 4 в журналах индексируемых в системе Scopus (в соавторстве), 8 в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК РФ (в соавторстве), 6 в материалах зарубежных конференций (в соавторстве),

Патент на изобретение «Алгоритм ведения беременных при «органических» и «функциональных» фетальных аритмиях» ( № 2702448 от 28.12.2018 г. ) (в соавторстве).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Родионова А.**, Игнатко И. Стратификация факторов риска развития фетальной аритмии и малых аномалий развития сердца плода. **Врач.** 2019. Т. 30. № 4. С. 53-57.
2. **А. М. Родионова**, И.В.Игнатко. Дифференцированный подход к акушерской тактике при фетальной аритмии и малых аномалиях развития сердца плода. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2019, том 18 №5, с.78-82.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, директора ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - Анны Ивановны Малышкиной; доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России – Тезикова Юрия Владимировича; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) - Напалкова Дмитрия Александровича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт

акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО МОНИИАГ), г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*Разработаны* особенности прегравидарной подготовки и ведения беременности у пациенток с фетальной аритмией (ФА) и малыми аномалиями развития сердца плода (МАРС), алгоритм их ведения на поздних сроках беременности и тактика родоразрешения у них.

*Предложены* простая и удобная для врачей акушеров-гинекологов классификация фетальных аритмий и способ диагностики при нарушениях сердечного ритма плода, позволяющий определить патогенетическую составляющую этих нарушений - определение специфических и неспецифических антикардиальных антител. Этот способ заключается в проведении иммунофлюоресцентного анализа сыворотки крови.

*Доказано, что значимыми факторами риска возникновения ФА и МАРС плода в 90% являются* иммуновоспалительные и хронические воспалительные в анамнезе, во время настоящей беременности – ОРВИ, TORCH (герпесвирусная) – инфекция, угроза прерывания беременности, вагинит. Основной причиной неорганических фетальных аритмий является иммуновоспалительное повреждение миокарда плода. Двукратное (1:80) повышение уровня антикардиальных антител в крови беременной и/или плода является основным определяющим маркером сформированных фетальных аритмий и малых аномалий развития сердца. Активная акушерская тактика (кесарево сечение) при органической (сроки  $\geq 34$  нед., при наличии сердечной недостаточности плода -  $\geq 28$  нед.) и неорганической фетальной аритмии (срок  $\geq 28$  нед.) позволяет улучшить перинатальные исходы, способствует снижению заболеваемости и смертности – в ходе исследования нарушения

ритма сердца сохранились лишь у одного новорожденного (2,3%), летальных исходов не было.

*Выведен* особый акушерский подход при МАРС и ФА, учитывающий форму аритмии, время манифестации нарушений ритма плода в разные сроки беременности с учетом наличия/отсутствия эффекта от проводимого лечения.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*Доказано*, что у более, чем 90% пациенток с ФА и МАРС плода имеют хронические воспалительные заболевания (вагинит, пиелонефрит, тонзиллит), зачастую рецидивирующие во время беременности - ОРВИ (31%), инфекции TORCH-комплекса (40,5%). Роль инфекционно-воспалительного фактора была статистически доказана (анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев, в том числе критерия  $\chi^2$  Пирсона). Так, были выделены значимые факторы, влияющие на развитие ФА и МАРС плода – 1) иммуновоспалительные заболевания в анамнезе [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ( $\chi^2 = 4.091$ ,  $p < 0,05$ )], 2) хронические воспалительные заболевания [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ( $\chi^2 = 7.224$ ,  $p < 0,05$ )], 3) вагинит во время настоящей беременности [«средняя», в том числе с учетом приведенной погрешности связь ( $\chi^2 = 3.926$ ;  $p < 0,05$ )], 4) угроза прерывания настоящей беременности [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ( $\chi^2 = 6.125$ ;  $p < 0,05$ ;)], 5) ОРВИ во время настоящей беременности [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ( $\chi^2 = 11.842$ ;  $p < 0,05$ ;)], 6) TORCH– инфекция во время настоящей беременности [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ( $\chi^2 = 11.464$ ;  $p < 0,05$ ;)]. Именно эти факторы (включая «угрозу прерывания настоящей беременности») формируют один блок-фактор – иммуновоспалительный.

*Изложены* основные тенденции изучения проблемы ФА и МАРС плода и определена ее значимость, приведены современные представления по ней. Обозначены разночтения как в определении самой ФА, так и в тактике ведения беременных с заболеванием сердца у плода. Автором убедительно продемонстрировано отсутствие единой оптимальной тактики при ФА и МАРС плода, базирующейся на типах (тахы-/брадикардия) нарушений ритма сердца плода, формах ее (осложненная/неосложненная), сроках беременности, наличие/отсутствие эффекта от лечения. С целью определения механизмов возникновения ФА диссертантом был разработан дизайн исследования, включающий ретроспективный анализ историй болезни пациенток с ФА и МАРС плода, выделение факторов риска, их математико-статистический анализ. Родионовой А.М. впервые в ходе ретроспективного анализа выделены факторы риска ФА и МАРС, среди которых преобладал инфекционно-воспалительный (86%).

*Раскрыты* основные механизмы возникновения малых аномалий развития сердца плода и фетальных нарушений сердечного ритма плода, в основе которых лежит иммуновоспалительное повреждение фетального миокарда. Автором обозначены перспективы дальнейшего изучения проблемы фетальных аритмий – более углубленное изучение патогенеза этого сложного феномена, что, в свою очередь, в дальнейшем определит более совершенный подход к лечению и коррекции дизритмии плода. Предполагается, что полученные результаты лягут в основу Государственной программы народосбережения.

Автором впервые *изучены* так называемые «неорганические» фетальные аритмии, получены новые научные результаты. По результатам исследования определено звено патогенеза и доказана значимость иммуновоспалительного фактора в развитии ФА и МАРС плода. На основании результатов проведенного исследования автором сформулирована тактика ведения, определены показания к оперативному родоразрешению у беременных с ФА и МАРС плода.

*Проведена модернизация* диагностических приемов у пациенток с органическими и неорганическими фетальными аритмиями: комплексное применение эхокардиографии плода дополнено проведением иммунофлюоресцентного анализа сыворотки крови с целью выявления специфических и неспецифических антикардиальных антител.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*Разработаны и внедрены* в практическую деятельность классификация и алгоритмы ведения пациенток с функциональной ФА внедрены в практику работы родильного дома при ГКБ им. С.С.Юдина. Результаты работы используются в учебном процессе студентов 4, 5, 6 курсов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), школы мастерства «Медицина плода», а также в обучении клинических интернов, ординаторов и аспирантов, акушеров-гинекологов, неонатологов, что подтверждено актом о внедрении.

*Определены* принципы диагностики и ведения пациенток на различных этапах, начиная с прегравидарной подготовки (при наличии факторов риска возникновения ФА и МАРС плода), амбулаторного мониторинга беременной и определение акушерской тактики в поздние сроки гестации.

*Создан* алгоритм ведения беременных при органической и неорганической фетальной аритмии с учетом времени манифестации нарушений ритма плода и срока беременности, наличия/отсутствия эффекта от проводимого лечения с использованием междисциплинарного подхода – привлечения смежных специалистов (неонатолога-реаниматолога, кардиолога) для выработки оптимальной акушерской тактики и получения благоприятных перинатальных исходов.

*Представлены* практические рекомендации, детально характеризующие особенности ведения пациенток с ФА и МАРС плода и методы родоразрешения на различных сроках гестации. Обозначены направления по дальнейшему применению результатов исследования.



*Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* полученные результаты будут использованы в ходе дальнейшего научного исследования по определению патогенеза неорганических фетальных аритмий.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*Теория* построена на глубоком анализе литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования;

*Идея* базируется на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных;

*Использованы* современные методы математико-статистического анализа - для оценки влияния качественных факторов использовался анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (критерий  $\chi^2$  Пирсона), количественных факторов – корреляционный анализ Пирсона, независимых переменных - критерий Стьюдента (различия считались значимыми при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , очень значимыми при  $p < 0,01$  и высоко значимыми при  $p < 0,001$ ).

**Личный вклад соискателя:**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автор принимала непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке задач, клиническом обследовании и лечении, родоразрешении пациенток, сборе биологического материала, проведении подготовки препаратов для иммунофлюоресцентного анализа и выполнении его отдельных этапов, а также оценке и интерпретации полученных данных, анализе перинатальных исходов. Статистическая обработка полученных

результатов исследования проведена лично автором. Автор непосредственно занималась подготовкой к публикации научных статей, тезисов, устных докладов, которые были представлены на отечественных и международных конференциях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании «10» февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Родионовой Александре Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 14, «против» присуждения ученой степени – нет, «недействительных» бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета

Гостищев Виктор Кузьмич

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Шулутко Александр Михайлович

«12» февраля 2020 г.

