

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ Кузьмина Владимира Николаевича на диссертацию Родионовой Александры Михайловны «Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальной аритмии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Общеизвестно, что репродуктивные потери представляют собой невосполнимую утрату жизненного потенциала популяции и являются безвозвратной потерей репродуктивного, трудового и интеллектуального человеческого капитала.

Основной причиной антенатальной патологии плода и фатальных исходов в период младенчества и детства является большое число гестационных осложнений. В структуре летальности новорожденных (составляющей 58-60% летальности у детей до 14 лет), значительное место занимают именно нарушения сердечного ритма плода (НСРП). Вообще же фатальные исходы фетальной аритмии (ФА) достигают 85%, при этом треть из них – синдром внезапной гибели плода.

Автор, подчеркивает, что решение этой проблемы возможно только на междисциплинарном уровне – изолированный кардиологический подход к такому многообразному по механизмам возникновения феномену как «Фетальная аритмия» (без учета акушерской и перинатальной специфики) не способствует окончательному разрешению этой сложной проблемы (в настоящее время частота антенатальных фатальных исходов составляет 32 %).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве клинических наблюдений беременных с фетальной аритмией и малыми аномалиями развития сердца (МАРС) плода. Для получения результатов автором использованы современные диагностические методы обследования, в том числе, эхокардиографии, доплерометрии, иммунофлюоресцентного анализа сыворотки крови беременных, рожениц и родильниц, а также пуповинной крови новорожденного. Приведенные результаты исследования и выводы являются научно обоснованными.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Для оценки влияния качественных факторов использовался анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (критерий χ^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 $p < 0,001$).

Достоверность полученных данных основана на репрезентативности клинических групп и не вызывает сомнений. Четкое построение работы соответствуют современному уровню и позволяет в полной мере охватить вопросы, входящие в изучаемую проблему.

С целью определения механизмов возникновения ФА автором был разработан план выполнения исследования, включающий ретроспективный анализ историй болезни пациенток с ФА и МАРС плода, выделения факторов риска и их математико-статистический анализ. Родионовой А.М. впервые в ходе ретроспективного анализа выделены факторы риска ФА и МАРС, среди которых преобладал инфекционно-воспалительный (86%).

В представленной диссертационной работе 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.

Значимость для науки и практики

На основании полученных автором результатов Родионовой А.М. были разработаны и применены в клинической практике лечебно-диагностический алгоритм ведения беременных с ФА и МАРС плода. Результаты исследования, проведенного Родионовой А.М., показали, что на этапе поликлинического наблюдения за беременными необходимо выделять группу риска по развитию фетальной аритмии и МАРС плода. Автором доказана необходимость санации хронических очагов инфекции (с применением противовирусной, иммуномодулирующей терапии) не позднее, чем за 3 месяца до предполагаемой беременности; своевременной коррекции таких факторов риска ФА и МАРС плода как ОРВИ и TORCH (герпесвирусная) инфекция, угрозы прерывания беременности, вагинита. В последующем для исключения поражения миокарда плода следует провести исследование материнской периферической крови на антикардиальные антитела. На основании проведенного исследования Родионовой А.М. предложена оптимальная тактика ведения беременных с ФА и МАРС плода. Так автором убедительно доказана необходимость трансабдоминального родоразрешения при органической (сроки ≥ 34 нед., при наличии сердечной недостаточности плода ≥ 28 нед.) и неорганической фетальной аритмии (срок ≥ 28 нед.), что позволило Родионовой А.М. улучшить перинатальные исходы и способствовало снижению заболеваемости и смертности – частота сохранения нарушений ритма сердца у новорожденного не превышала 3%, летальных исходов не было.

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации широко используются в практической деятельности. Так, 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.

Результаты диссертационной работы Родионовой А.М. имеют важное значение для акушерства и перинатологии. Результаты проведенного исследования могут быть успешно использованы для дальнейшего изучения этой, несомненно, сложной и актуальной научной проблематики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по классическому принципу и включает в себя: оглавление, введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографии и приложения. Список литературы содержит 116 источников (36 отечественных и 80 зарубежных). Текст диссертации изложен на 147 страниц машинописного текста, иллюстрирован 12 таблицами, 55 рисунками и 2 клиническими примерами.

Обзор литературы построен по проблемному принципу и разделен на 3 подраздела. В первом – приводятся данные о частоте выявления ФА, проблеме классификации нарушений сердечного ритма плода и факторам риска и их этиологии. В обзоре представлены данные по эмбриогенезу сердца и проводящей системы. Автором описаны виды ФА, особенности их течения, прогноз развития заболевания и перинатальные исходы. Достаточно полно отражены используемые на сегодняшний день диагностические методы, дается их диагностическая значимость. Третий раздел посвящен методам лечения нарушений сердечного ритма плода, представлены современные данные медикаментозной терапии и представления по тактике ведения беременных с ФА.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования, содержащая 4 подраздела. В данной главе автором подробно дается общая характеристика клинического материала и данные клинико-лабораторного и инструментального обследования беременных. Особое внимание уделялось автором иммунофлюоресцентному анализу сыворотки материнской и пуповинной крови. Подход к изучению этиологии ФА и МАРС плода путем определения антикардиальных антител является достаточно оригинальным и обладает степенью новизны.

Третья глава, содержит 12 подразделов и является основной в данном диссертационном исследовании. В ней приводятся полученные результаты исследования. Убедительно установлено, что основными факторами риска развития ФА и МАРС плода являются иммунно-воспалительные заболевания. Так выявленные в анамнезе хронические воспалительные (например, пиелонефрит), а во время беременности – угроза прерывания беременности, ОРВИ, TORCH (герпесвирусная) – инфекция, вагинит оказывают значительное влияние на формирование ФА и МАРС плода. Родионовой А.М. представлены интересные данные по иммунофлюоресцентному анализу (ИФА) сыворотки материнской и пуповинной крови. Полученные результаты ИФА продемонстрировали достоверную разницу в наличии/отсутствии АКАТ у пациенток и плодов основной и группы сравнения ($p \leq 0,01$). Так, у беременных первой группы (с ФА и МАРС плода) АКАТ в значимых титрах были выявлены в 2,5 раза чаще, чем во второй (без сердечной патологии плода) (92,7% и 37,5%), а у плодов различие было более значительным – в 33 раза (82,9% и 2,5%). Причем, специфические АКАТ к клеткам проводящей системы, кардиомиоцитам и их ядрам были определены в основной группе в 3,4 раза чаще, чем в группе сравнения (92,7% против 27,5 %); у плодов эти АКАТ были выявлены только в основной группе (82,9% против 0%). Полученные результаты ИФА в совокупности с данными гистологического исследования (воспалительные изменения последов), данными клинико-лабораторного обследования новорожденных (внутриутробное инфицирование) заставляют

считать миокардит у плода основной причиной фетального нарушения ритма сердца.

В четвертой главе произведено обсуждение полученных результатов исследования. Произведена оценка полученных результатов и сопоставление их с данными литературы. В завершении 4 главы Родионова А.М. приводит разработанный алгоритм тактики ведения беременных с ФА и МАРС плода, в котором учтены не только вида аритмии, но и срок беременности, наличие/отсутствие осложнений и эффект от проводимой терапии. В алгоритме учтены и обоснована тактика и сроки родоразрешения при различных видах фетальных нарушений ритма сердца плода. Эффективность предложенной А.М.Родионовой тактики подтверждают отсутствие летальных исходов и регрессирование нарушения ритма почти у всех новорожденных (аритмия сохранилась лишь у одного ребенка). Глава завершается обсуждением нерешенных в ходе данного исследования вопросов, в котором автор обозначает направление дальнейших исследований и разработок.

Выводы логически вытекают из поставленных задач исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются клинически значимыми для использования в повседневной клинической деятельности. Резюмирую, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Родионовой Александры Михайловны на тему «Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальной аритмии» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи улучшения перинатальных исходов у беременных с фетальной аритмией и малыми аномалиями развития сердца плода с учетом патогенеза развития этих

заболеваний, что соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

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

Кузьмин Владимир Николаевич

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
телефон: 8 (495)609-67-00
vnkuzmin@rambler.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кузьмина В.Н. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

« 26 » декабря 2019 года