

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Стрижакова Александра Николаевича на диссертационную работу Потаповой Алёны Андреевны на тему «Тактика ведения беременных с нарушением сердечного ритма у плода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 — Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Значительное развитие методов пренатальной диагностики, внутриутробной терапии и хирургии в Российской Федерации позволило расширить спектр антенатальных состояний плода, которые активно поддаются внутриутробной коррекции. Диссертационная работа Потаповой А.А. посвящена одному из таких состояний – фетальному нарушению ритма и проводимости сердца. Несмотря на высокую частоту антенатальной гибели плода и неонатальную заболеваемость, отсутствие акушерского протокола ведения беременных с аритмией у плода обуславливает активный исследовательский интерес к проблеме.

Малоизученность и многофакторность путей патогенеза аритмии у плода обуславливают необходимость комплексного исследования риска развития данного заболевания. В мировой научно-доказательной литературе описаны случаи развития нарушения ритма сердца плода у беременной с высоким инфекционным индексом. В данном контексте, проведенное в диссертационной работе Потаповой Алёны Андреевны комплексная оценка анамнестических данных, исследование микробиоты влагалища, поиск инфекционно-воспалительных предикторов в амниотической жидкости является обоснованным и отражает актуальность, клиническую и практическую значимость.

Исходя из вышеизложенного, объективизация подходов к ведению пациенток с нарушением ритма сердца у плода, основанная на определении вида фетального нарушения ритма и причин заболевания проводящей системы сердца

плода, является актуальной задачей, которая требует современных подходов для ее решения.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Цель проведенного исследования сформулирована четко и полноценно раскрыта в представленных автором задачах. Исследование имеет хорошую доказательную базу и включает 201 беременную, из них 151 — это пациентки с нарушением ритма сердца у плода, которые ранжированы на сопоставимые подгруппы в зависимости от вида и срока диагностики фетальной аритмии. Большое количество подгрупп несколько усложняет исследование, однако в тоже самое время позволяет получить более углубленные данные. Статистическая обработка данных выполнена согласно современным требованиям, для анализа данных применены современные статистические калькуляторы и программы, выбраны надежные математические алгоритмы.

Методология, структура и последовательность изложения фактов, демонстрирует логическую связь и целостность всей работы, цель и задачи отражают полученные в результате окончания исследования данные, и сделанные на их основе выводы.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Потаповой Алёны Андреевны отражает современные научные тренды в области акушерства, начиная с оценки и методов формирования групп беременных с заболеванием проводящей системы сердца у плода, и продолжая комплексной оценкой различных инструментов персонализированного подхода в терапии фетальной аритмии и способов последующей активной профилактики.

Диссертантом продемонстрирована ассоциация высокой частоты инфекционно-воспалительных осложнений беременности с дебютом нарушения ритма сердца у плода по типу тахиаритмии. Показано значимое повышение частоты инфекционных хронических заболеваний у беременных с фетальным и неонатальным нарушением ритма сердца по сравнению с соматически

здоровыми женщинами.

Значимым этапом исследования является анализ образцов различных биологических жидкостей, в том числе околоплодных вод, полученных путем трансабдоминального амниоцентеза, что практически исключает контаминацию другими биоматериалами и повышает ценность. Исследователями проведено не однократное определение концентрации антиаритмического препарата в биологических жидкостях, определена корреляционная взаимосвязь между уровнями лекарственного средства, на основании которой разработана математическая модель расчета его содержания на территории плода.

Оценка индивидуальных фармакогенетических различий, ассоциированных с изменением фармакокинетики антиаритмических препаратов, является перспективным научным направлением. Исследователем получен предиктор эффективности трансплацентарной антиаритмической терапии и особенностей течения фетальной тахикардии на основании определения генотипа полиморфизма C3435T гена ABCB1.

Практическая значимость

Анализ анамнестических данных и особенностей течения беременности у женщин с нарушением ритма сердца плода по типу тахикардии показал патогенетическую роль высокого инфекционного индекса, как прогностического маркера развития заболевания проводящей системы сердца плода. Диссертантом отмечена высокая частота выявления потенциального инфекционного триггера аритмии у плода, что подтверждает необходимость комплексного подхода и одновременного анализа сразу нескольких параметров у данного контингента беременных.

Оценка эффективности трансплацентарной антиаритмической терапии в зависимости от результатов молекулярно-генетических методов исследования и лекарственного мониторинга отмечается во всех подглавах собственных данных. Определение генотипа беременной и плода гена детоксикации ксенобиотиков позволяет оптимизировать выбор трансплацентарной терапии, прогнозировать сроки восстановления сердечного ритма плода и вероятность развития побочных

эффектов у беременной женщины. Данные терапевтического лекарственного мониторинга позволили разработать математическую модель определения концентрации антиаритмического препарата у плода по данным концентрации лекарственного средства у матери.

Анализ экстрагенитального анамнеза у беременных с брадиаритмией у плода, выявил, что антенатально диагностированная атрио-вентрикулярная блокада сердца была обусловлена наличием аутоиммунного ревматологического заболевания у беременной, при этом у 66 % женщин был диагностирован дебют данного заболевания. Выявленный факт является клиническим подспорьем, отражающим необходимость своевременной диагностики иммуновоспалительного ревматического заболевания беременной и проведения эхокардиографического исследования плода, в том числе – в группах высокого риска фетальной брадиаритмии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Потаповой А.А. могут быть использованы в учебном процессе в медицинских ВУЗах при преподавании акушерства и гинекологии студентам, клиническим ординаторам и в системе непрерывного медицинского образования.

Предлагаемые автором подходы к определению комплекса диагностических и лечебно-профилактических мер могут быть внедрены в практическую деятельность акушерско-гинекологических служб.

Оценка содержания работы, её завершённость

Диссертационная работа Потаповой Алёны Андреевны изложена в традиционном стиле согласно классическому плану и имеет четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов), выводы и практические рекомендации, список литературы, а также два приложения. Работа изложена на 170 страницах, иллюстрирована 20 рисунками и 52 таблицами.

Введение подробно раскрывает актуальность темы выбранного исследования, научную новизну и практическую значимость. Поставленные цели и задачи отражают полученные данные и не противоречат использованным материалам и методам. Положения, выносимые на защиту, логичные и структурированные, содержат основные результаты работы.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления о диагностике и патогенезе заболеваний проводящей системы сердца у плода. Отдельные подглавы посвящены оценке эффективности антиаритмической и патогенетической терапиям и вопросам персонализированной терапии нарушения ритма сердца у плода. Проведенный анализ литературы подтверждает возможность антенатального восстановления ритма сердца у плода и пролонгирования беременности до доношенного срока.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, содержатся графические схемы и таблицы, отражающие дизайн исследования и описывающие группы и подгруппы. Специальные методы, в том числе определение концентрации антиаритмического препарата в различных биологических жидкостях с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, использование молекулярно-генетического и иммуноферментного анализаторов, описаны детально с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований.

Четвертая глава посвящена анализу результатов оригинальных данных. Диссертантом проведена глубокая, детальная клиническо-анамнестическая характеристика пациенток высокого риска заболевания проводящей системы сердца у плода. Анализируемые факторы ранжированы в зависимости от вида и срока диагностики фетальной аритмии, наличия неиммунной водянки у плода и результатов проводимой антенатальной терапии. Проведенный молекулярно-биологический анализ отражает комплексный подход автора, не только за счет большого использованного разнообразного биоматериала, но и примененных различных методов. Графическое изображение данных представлено разного рода диаграммами и графиками.

Обсуждение оригинальных данных отражает критический подход автора,

проведено сравнение полученных результатов с известными литературными источниками.

Диссертация написана в научном стиле, содержит большое количество пояснений, легко читается. Список литературы и заявленные в нем источники, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным публикациям. Объем библиографии составляет 145 источников, 119 из которых являются иностранными.

Основное содержание диссертационной работы отражено в 6 опубликованных работах, в том числе 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК.

Автореферат диссертации отражает ее основное содержание.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа А.А. Потаповой изложена логично и последовательно, проиллюстрирована таблицами и рисунками. Материал передан в научном стиле, доступным для понимания языком. Основные результаты исследования полностью представлены в опубликованных статьях и тезисах, материалах конференций и форумов, приведенных в списке работ в автореферате.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет. Замечаний по оформлению диссертации также нет.

Заключение

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Потаповой Алёны Андреевны на тему: «Тактика ведения беременных с нарушением сердечного ритма у плода» представляет собой законченный полноценный научно-квалификационный труд, в котором решены научные и практические задачи, значимые для современного акушерства — оптимизированы подходы к менеджменту пациенток с нарушениями ритма сердца у плода, на основании комплексной оценки клинико-диагностических, молекулярно-генетических маркеров и лекарственного мониторинга.

Диссертационная работа Потаповой Алёны Андреевы соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант, Потапова Алёна Андреевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. — Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Академик РАН, доктор медицинских наук
(3.1.4. – Акушерство и гинекология),
профессор, заведующий кафедры
акушерства, гинекологии и перинатологии
Института клинической медицины им.
Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский
Университет)



Стрижаков Александр Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Стрижакова А.Н. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский
Университет) доктор медицинских наук,
профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

«20» мая 2022 г.