

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Коноплянникова Александра Георгиевича 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

Фетальная аритмология является относительно «молодой» областью медицины, предметом исследования которой является нарушение ритма сердца у плода, диагностируемое в 5% случаев всех беременностей. Кроме увеличения перинатальной смертности до 40-100% в зависимости от вида фетальной аритмии и сопутствующих осложнений, повышение частоты неонатальной и младенческой заболеваемости приводит к значительным расходам на здравоохранение, связанным с лечением и последующей реабилитацией. Обратной стороной данной проблемы является недостаточная осведомленность врачей акушеров-гинекологов в диагностике аритмии у плода, возможностях антенатальной фетальной терапии и, в связи с чем, высокая частота необоснованного преждевременного родоразрешения.

Фетальная аритмия представляет собой расстройство функций автоматизма, возбудимости и проводимости сердца. По данным литературы, данное заболевание может быть обусловлено как врожденным пороком развития сердца плода, так и инфекционно-воспалительным заболеванием матери. Благодаря развитию методов пренатальной диагностики, регистрация нарушения ритма не вызывает затруднений, в то время как определение причины развития заболевания проводящей системы сердца плода является сложной перинатальной задачей. Несмотря на многочисленные зарубежные

работы, в РФ отсутствует единый акушерский протокол диагностики и терапии нарушения ритма сердца у плода, что существенно влияет на частоту неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности.

Развитие фармакогенетики приобретает все более весомое значение в персонализированной медицине, в частности, при использовании в терапии дигоксина - препарата с узким «терапевтическим окном» и высокой частотой развития побочных явлений. Фармакогенетические различия позволяют прогнозировать сроки достижения оптимальной концентрации лекарственного препарата, объективизировать оптимальную схему терапии и, согласно исследованиям, могут представлять интерес при проводимой трансплацентарной антиаритмической терапии нарушения ритма сердца плода.

Все изложенное выше отражает актуальность, клиническую и практическую значимость диссертационной работы Потаповой Алёны Андреевны, которая посвящена акушерскому менеджменту пациенток с фетальной аритмией и соответствует современным научным трендам.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Результаты, полученные в данном исследовании, соответствуют требованиям, предъявляемым по написанию диссертационных работ. В работе представлен глубокий про- и ретроспективный анализ анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований 201 пациентки. Исследование включает 151 беременную с нарушением ритма сердца у плода и/или новорожденного и 50 соматически здоровых беременных без патологии плода, что является достаточным для проведения клинико-анамнестического анализа и экстраполяции данных на исследуемую популяцию беременных. Примененные статистические методы являются современными, разнообразными и обладают высокой точностью, выполнены с использованием лицензированных программ.

Методологически работа - структурирована, логически выстроена,

полученные выводы и практические рекомендации соответствуют заявленной теме и итоговым результатам. Цель и задачи работы отражают полученные в результате исследования данные и сделанные на их основе выводы. На основании, проведенной работы разработан алгоритм ведения беременных с фетальной аритмией.

Научная новизна

Диссертационная работа отражает современные научные тренды в области акушерства, начиная с оценки и методов формирования тергетных групп беременных в зависимости от вида фетальной аритмии, и продолжая комплексной оценкой эффективности антенатальной терапии с целью снижения частоты акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Автором диссертации впервые подробно изучены данные эхокардиографии плодов и новорожденных с нарушением ритма сердца по типу тахикардии. Установлено, что среди всех видов фетальных аритмий при трепетании предсердий регистрируются наиболее выраженные морфологические (гипертрофия миокарда, увеличение конечного диастолического размера левого и правого желудочков) и гемодинамические (регургитация на атриовентрикулярных клапанах) изменения.

Особый научный интерес представляет определение зависимости между эффективностью внутриутробной терапии и концентрацией антиаритмического препарата (дигоксин, соталол) в различных биологических жидкостях. Автором диссертации проведена корреляция между уровнями антиаритмического препарата в сыворотке крови беременной, моче, околоплодных водах и сыворотке крови новорожденного. На основании полученных данных разработана математическая модель расчета содержания дигоксина и соталола в сыворотке крови плода по содержанию лекарственного препарата в сыворотке крови матери, что позволяет усовершенствовать данные трансплацентарного терапевтического лекарственного мониторинга.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена детоксикации представляет собой уникальное исследование, позволяющее оценить особенности фармакокинетики антиаритмического препарата в каждом конкретном случае. Результаты генотипирования беременной и плода позволяют оптимизировать трансплацентарной антиаритмической терапии, прогнозировать сроки восстановления сердечного ритма, а так же вероятность развития побочных эффектов.

Практическая значимость

Данная диссертационная работа несет практическую пользу и интерес для врачей акушеров-гинекологов амбулаторного и стационарного звена. Грамотный анализ факторов риска с адекватной интерпретацией данных аускультации сердца плода и результатов кардиотокографии является стартовым этапом ведения пациентки с фетальным нарушением ритма и проводимости сердца. Авторам удалось логично и последовательно, с учетом вида фетальной аритмии описать анамнестические данные, особенности течения беременности, которые должны настораживать клиницистов и способствовать своевременному проведению диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Анализ клинико-анамнестических данных, выполненный диссертантом, показал, что беременность с нарушением ритма сердца у плода, чаще осложняется повторными ОРВИ, обострением хронических инфекционных заболеваний, нарушением микрофлоры влагалища, симптомами угрожающего выкидыша и преждевременных родов по сравнению с частотой таковых осложнений в контрольной группе, что позволяет лечащему врачу своевременно обеспечить соответствующее акушерское наблюдение и терапию.

Предложенный автором алгоритм диагностики и антенатальной терапии нарушения ритма сердца у плода обосновывает дифференцированный подход к внутриутробному патогенетическому и симптоматическому лечению каждого

вида фетальной аритмии. Автором убедительно показано, что выбор активной тактики ведения беременности с применением диагностического алгоритма и последующего антенатального лечения достоверно снижает частоту неиммунной водянки плода и способствует улучшению перинатальных исходов, что является важным практической рекомендацией для внедрения в повседневную клиническую практику.

Особую клиническую значимость представляет комплексный анализ эффективности проводимой трансплацентарной антиаритмической терапии, данных молекулярно-генетического исследования и результатов терапевтического лекарственного мониторинга. Диссертантом показана целесообразность генотипирования беременной и плода по полиморфному локусу C3435T гена детоксикации ксенобиотиков, позволяющая оптимизировать трансплацентарную антиаритмическую терапию и прогнозировать вероятность развития побочных эффектов. Полученная математическая модель, основанная на корреляции между уровнями антиаритмического препарата в сыворотках крови беременной и новорожденного позволяет вычислять предположительную лекарственную нагрузку плода по сыворотке крови матери.

Результаты проведенного диссертационного исследования доказывают необходимость комплексного обследования на наличие ревматологических заболеваний у беременной для выявления причин фетальной брадиаритмии, определения антенатальной терапии и риска необратимых последствий для проводящей системы сердца.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Потаповой А.А. построена по традиционному плану и включает в себя введение и четыре главы, а также выводы и практические рекомендации, список литературы и два приложения. Автором продемонстрирована способность к анализу большого объема материала, который в логической последовательности структурирован и представлен во

всех главах диссертационной работы. Работа представлена на 170 страницах машинописного текста.

Введение отражает актуальность выбранной темы и сохраняющиеся открытые вопросы, которые обуславливают необходимость ее исследования.

Цель и задачи, изложенные в данном разделе, задают направление всей работы. Согласно классическому изложению, автор лаконично описал научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее яркие результаты, полученные в ходе исследования.

Обзор литературы детальный, отражает клиническую и фундаментальную части работы. Подробно описаны анамнестические факторы высокого риска заболевания проводящей системы сердца плода, этиопатогенез, возможности диагностики и внутриутробной терапии.

Глава материалы и методы подробно описывает ход исследования, примененные диссертантом в процессе работы лабораторные и инструментальные методы. Развернуто представлены алгоритмы проведения специальных высокотехнологичных исследований. Статистическая обработка данных, описанная в данной главе, соответствует современным критериям, а также отражает адекватность полученных оригинальных данных.

Результаты собственных исследований включают многофакторный анализ анамнестических и клинических данных, а также особенности течения беременности и родов у беременных с фетальной аритмией. Интересным является описание особенностей антенатального и неонатального течения нарушения ритма сердца, отдельное внимание уделяется методам внутриутробной терапии, особенностям ее проведения и дальнейшего динамического наблюдения.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, оригинальные данные настоящей работы рассмотрены с разных сторон, проведено их сравнение с актуальными выводами, полученными в международных

исследованиях. Обсуждение объединяет все результаты и логично финализирует исследование в целом.

Положения, выносимые на защиту, полученные в результате исследования, а также выводы и практические рекомендации основаны на статистически значимых результатах и могут быть внедрены, как элемент расширенного акушерского менеджмента нарушения ритма сердца у плода в научно-практических медицинских центрах.

Разработанный на основании результатов исследования алгоритм ведения пациенток с заболеванием проводящей системы сердца у плода внедрен в практическую деятельность отделений и лабораторий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Диссертационная работа написана стилистически грамотно, доступным для понимания языком. Список литературы содержит достаточное количество современных источников, из которых 26 принадлежат отечественным и 119 зарубежным авторам.

Результаты исследования были неоднократно представлены на всероссийских и международных научных конгрессах и отражены в опубликованных тезисах и статьях. Автореферат диссертации полностью отражает суть работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению данной диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Потаповой Алёны Андреевны на тему «Тактика ведения беременных с нарушением сердечного ритма у плода», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства и гинекологии — объективизирована тактика ведения беременности с нарушением ритма сердца у плода в зависимости от

данных тестов функциональной диагностики, результатов молекулярно-генетических методов исследования и лекарственного мониторинга.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Потаповой Алёны Андреевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. — Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(3.1.4. – Акушерство и гинекология),
профессор кафедры акушерства и
гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ
имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

Коноплянников Александр Георгиевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Коноплянникова А.Г.
заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Ольга Михайловна Демина

«26» 05

2022 г.

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел. +7 (495) 434-22-66, e-mail: rsmu@rsmu.ru