

**Заключение**

диссертационного совета 21.1.022.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Потаповой Алёны Андреевны на тему «Тактика ведения беременных с нарушением сердечного ритма у плода», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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

*разработана* научная концепция, предполагающая комплексный анализ данных при определении факторов высокого риска развития заболевания проводящей системы сердца у плода, включающая алгоритм диагностики фетального нарушения ритма сердца и его антенатального менеджмента, что позволит улучшить перинатальные исходы;

*предложена* оригинальная научная гипотеза о взаимосвязи течения фетального нарушения ритма сердца по типу тахиаритмии, осложнений проводимой трансплацентарной антиаритмической терапии и индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики;

*доказана* перспективность использования новых идей в науке и практике, в частности определение генотипа полиморфного локуса C3435T гена ABCB1 и проведение терапевтического трансплацентарного лекарственного мониторинга;

*введены* новые понятия относительно нарушения ритма сердца у плода по типу брадиаритмии, основанные на определении степени тяжести нарушения ритма и прогноза заболеваемости и смертности в раннем неонатальном периоде.

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

*доказаны* методики, вносящие вклад в расширение представлений о генезе фетальной тахикардии, в первую очередь благодаря микробиологическому и ПЦР исследованию околоплодных вод и отделяемого влагалища, а также определению в сыворотке крови специфических антинуклеарных антител, ассоциированных с нарушением сердечной проводимости у плода по типу брадикардии;

*применительно к проблематике диссертации эффективно использован* комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе и специальных, таких как: молекулярно-генетическое и иммуносерологическое обследования, а также определение концентрации антиаритмического препарата в плазме крови беременной и новорожденного, моче и околоплодных водах беременной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС);

*изложены* аргументы, свидетельствующие о целесообразности проведения эхокардиографического исследования плодов с нарушением ритма и проводимости сердца, а также преимущества использования молекулярно-генетического исследования и терапевтического лекарственного мониторинга для индивидуализации трансплацентарной антиаритмической терапии;

*раскрыты* несоответствия общей неонатальной заболеваемости, спектра эхографических изменений, особенностей течения фетальной аритмии, а также прогноза для новорожденного при различных видах нарушения ритма сердца. Полученные в ходе исследования оригинальные данные, позволяют утверждать, что для наджелудочковой тахикардии характерно наиболее осложненное течение: неиммунная водянка, сложность подбора трансплацентарной антиаритмической терапии, частые срывы ритма при попытке снижения дозы препаратов. При трепетании



предсердий регистрируются наиболее выраженные морфологические и гемодинамические изменения показателей ЭХО-КГ. Рецидив нарушения ритма сердца в раннем неонатальном периоде после достигнутой антенатальной медикаментозной кардиоверсии отмечается в 49,6% случаев. Потребность в кардиостимуляторе после рождения отмечалась в 66,7% случаев тяжелой брадиаритмии;

*изучены* причинно-следственные связи, участвующие в реализации осложнений трансплацентарной антиаритмической терапии, а так же возможности антенатального восстановления ритма сердца у плода с учетом вида фетальной аритмии и срока беременности на момент диагностики;

*проведена модернизация* алгоритмов ведения беременности с нарушением ритма сердца у плода. Предложен способ формирования когорты пациенток высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии у плода и их антенатального менеджмента.

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

*разработаны и внедрены* в практическую деятельность врачей акушерских отделений, отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, а также клинических лабораторий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новые технологии предикции заболевания проводящей системы сердца у плода на основании комплексной оценки клинико-диагностических, молекулярно-генетических маркеров и лекарственного мониторинга;

*определены* пределы и перспективы практического использования данных трансплацентарного терапевтического лекарственного мониторинга и молекулярно-генетического исследования беременной и плода с целью оптимизации подбора трансплацентарной антиаритмической

терапии, прогнозирования сроков восстановления сердечного ритма плода и вероятности развития побочных эффектов;

*создана* система практических рекомендаций, алгоритм диагностики нарушения ритма и проводимости сердца у плода и их антенатального менеджмента;

*представлены* методические рекомендации на основании комплексной оценки клинико-диагностических, молекулярно-генетических маркеров, а также лекарственного мониторинга, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации ведения беременных с нарушением ритма сердца у плода.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных методов. Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен для решения поставленных задач;

*теория* построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации о частоте развития, риске неблагоприятных перинатальных исходов, характерных специфических осложнений фетальной аритмии (Бокерия Е.Л. 2005, Jaeggi E. 2016, Weber R. 2011, Bravo-Valenzuela N. 2018), об этиопатогенезе заболеваний проводящей системы сердца плода (Gleicher N. 2013, Gleicher N. 2013, Hunter L.E. 2015, Bonnin A. 2014, Takahashi H. 2011, Hoi-Shan Chan S. 2001, Savarese I. 2008, Dejong S. 2015), о возможности трансплацентарной антиаритмической терапии нарушения ритма сердца у плода (Shah A. 2012, Van Der Heijden L.B. 2013, Yuan S.M. 2019, O'Leary E.T. 2020, Weber R. 2011), об инструментах персонализированной антиаритмической терапии (Сычев Д.А. 2006, Gaikovitch E.A. 2003, Oudijk M.A. 2003, Казаков Р.Е. 2017, Tanabe M. 2001, Kirby B.J. 2008, Hanyok J.J. 1993);



*идея* базируется на анализе практических данных, обобщении накопленного опыта ведения беременности с нарушением ритма сердца у плода;

*использованы* сравнения авторских данных и данных, полученных ранее и описанных в мировой литературе по рассматриваемой тематике;

*установлено* качественное совпадение полученных результатов с данными ряда отечественных и зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме (Бокерия Е.Л. 2008г, Yuan S.M. 2019, Bravo-Valenzuela N. 2018, Jaeggi E.T. 2011, Hoi-Shan Chan S. 2001г, Savarese I. 2008г, , Takahashi H. 2011г, Naahr T. 2016, Jaeggi E.T. 2011, Miyoshi T. 2019, Sonesson S.E. 2016, Макаров О. 2016, Murielle Bochud 2008, Ebara H. 1986, Kirby B.J. 2008, Callan N.A. 1991, Brucato A. 2011, Buyon J.P. 2009, Brito-Zerón P. 2015);

*использованы* современные методики сбора и обработки первичной документации, сбора, хранения, анализа, первичной обработки и представления клинического материала, представлены репрезентативные выборки, позволяющие четко сформировать группы и выявить статистически значимые различия. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft office, USA), GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, USA) и программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

**Личный вклад соискателя состоит в:**

непосредственном участии автора на всех этапах выполнения диссертационной работы: выборе темы диссертационной работы, поиске и обработке данных литературы по теме диссертации, определении целей и задач исследования, разработке индивидуальной анкеты для сбора анамнеза и добровольного информированного согласия на проведение исследования, изучении анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования пациенток. Автор лично принимал участие в ведении пациентов, включенных в исследование, проводил в качестве хирурга или ассистента

хирурга большинство оперативных и инвазивных диагностических вмешательств. Автор лично осуществлял забор (околоплодные воды, кровь, моча) и пробоподготовку биологического материала, а также принимал непосредственное участие в получении, анализе и интерпретации полученных данных, их обобщении и статистической обработке. Автором самостоятельно написан текст диссертации, автореферат, сформированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования.

Проект заключения диссертационного совета подготовили члены диссертационного совета 21.1.022.01:

Председатель комиссии:

доктор медицинских наук, профессор,



Шмаков Р.Г.

Члены комиссии:

доктор медицинских наук, профессор



Баев О.Р.

доктор медицинских наук, доцент



Тетруашвили Н.К.