

УТВЕРЖДАЮ  
Первый проректор  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Приволжский  
исследовательский медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук  
Клеменова Ирина Александровна



*18*

*Ирина Александровна Клеменова*

2019 г.

## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации

**Дятлова Никиты Евгеньевича**

**«Подходы к оценке пароксизмальной изолированной фибрилляции предсердий у беременных женщин»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Фибрилляция предсердий (ФП) в реальной клинической практике встречается как наиболее частая форма аритмии, занимающая ведущее место в необходимости лечения, профилактике осложнений и экстренных госпитализаций среди всех нарушений сердечного ритма. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2% и увеличивается с возрастом до 20%. За

последние 40 лет по данным Framingham Study (1978 год) до результатов выборки CHARGE-AF consortium (2013 год) установлено достоверное увеличение числа пациентов молодого возраста в пять раз, имеющих ФП. Рост данного показателя оказался более выраженным, чем среди пациентов старших возрастных групп.

Наиболее частое проявление ФП как коморбидности состояния пациента диагностируется в старших возрастных группах. Число молодых пациентов, имеющих ФП без основной этиологической причины, встречается в последние десятилетия все чаще и достигает распространенность такой формы ФП до 20% от всей выборки больных с данной патологией. Среди молодых пациентов, имеющих ФП, наибольшее значение для медицины и будущего поколения является изучение данной проблемы среди беременных. Увеличение числа пароксизмов ФП во время беременности дает основание полагать, что существует определенная связь между физиологическими изменениями во время беременности и развитием ФП, что может значимо повлиять на течение беременности и здоровье будущего ребенка. Наличие пароксизмальной формы ФП всегда заставляет врача реальной клинической практики относиться к данной категории пациенток как высокого риска, что часто приводит к госпитализациям в целях сохранения беременности. Формирующиеся вопросы и рисках формирования ФП и ее прогнозировании ставит данную проблему среди актуальных в разделах изучения нарушений ритма и ведения беременности.

Для возникновения ФП необходимы пусковые факторы, как связанные с самой беременностью и стратификационными факторами риска у женщины, так и с аритмогенным субстратом. Изучение аритмогенного субстрата при беременности всегда останавливала исследователей за счет повышения рисков ведения беременности и плохой переносимости чреспищеводной электростимуляции сердца. Внедряемый метод холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) при беременности позволил более широко изучать различные формы нарушения ритма, включая пароксизмаль-

ную ФП. Анализ электрокардиографических предикторов, ответственных за возникновение и прогрессирование ФП при беременности, особенно, в различных триместрах, требует более глубокого исследования и определяет цель предложенной работы. Создание модели прогнозирования с использованием электрокардиографических и электрофизиологических параметров формирования пароксизмов ФП во время беременности позволяет считать данную работу не только актуальной в современном медицинском мире, но и экономически выгодной за счет выделения групп женщин с наиболее пристальным наблюдением во время беременности.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Дятлова Никиты Евгеньевича является законченным научным исследованием с высокой степенью новизны. Автором впервые в рамках одного исследования изучены электрокардиографические и электрофизиологические маркеры фибрилляции предсердий у беременных женщин с бессимптомной и симптомной фибрилляцией предсердий в зависимости от триместра беременности.

В рамках одного исследования впервые изучены клинические формы, пусковые факторы и поддерживающие механизмы симптомной и бессимптомной изолированной ФП у беременных женщин. Автором показано, что пусковыми факторами симптомной и бессимптомной изолированной ФП при беременности являются экстрасистолия, пароксизм реципрокной атриовентрикулярной ортодромной тахикардии и пароксизм реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии, а поддерживающим механизмом – дисперсия рефрактерных периодов предсердий.

Впервые выявлено, что у беременных женщин с симптомной и бессимптомной изолированной ФП предикторами учащения аритмии являются увеличение отношения максимального к минимальному интервалу времени проведения возбуждения по атриовентрикулярному узлу, изучаемого максимального интервала к его эффективному рефрактерному периоду, укороче-

ние эффективного рефрактерного периода предсердий и увеличение средней суточной частоты сердечных сокращений.

Автор установил взаимное влияние пускового пароксизма реципрокной атриовентрикулярной ортодромной тахикардии, пароксизма реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии на бессимптомную и симптомную изолированную ФП при укорочении эффективного рефрактерного периода предсердий и расширение зоны тахикардии.

Полученные результаты автору позволили разработать математические модели прогнозирования клинического течения пароксизмальной изолированной ФП с использованием многофакторной линейной регрессии. Данная модель позволяет предсказать частоту и длительность пароксизмов ФП в следующем триместре на основании электрофизиологических предикторов ее возникновения в период текущего триместра.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Диссертационное исследование Дятлова Н.Е. представляет несомненную научно-практическую ценность.

Полученные автором результаты проведенного диссертационного исследования могут использоваться в практической работе врачами общей практики, терапевтами, кардиологами для прогнозирования формирования фибрилляции предсердий у женщин в период беременности в зависимости от триместра и после родов на глубину 6 месяцев.

Автором представлены способы расчета по данным холтеровского мониторинга ЭКГ рефрактерных периодов миокарда предсердий, АВ узла и скорректированного времени восстановления синусового узла, что в совокупности позволяет уточнить патогенез изолированной ФП при беременности и после родов.

Автором рекомендованы к клиническому применению математические модели прогнозирования ФП на разных сроках беременности и сформулированы практические рекомендации для оптимизации ведения беременности у

женщин с пароксизмальной формой ФП, проведения родов и наблюдения за женщинами в течение полугода после родоразрешения.

### **Степень достоверности результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов диссертационной работы Дятлова Н.Е. не вызывают сомнений и подтверждаются этапным созданием выборки. Из данных дизайна видно, что при проведении 630 анкет у женщин с клиническими критериями нарушений ритма в период первых 7 недель беременности было выделено 426 женщин с предположительным диагнозом ФП. После холтеровского мониторирования подтвержден диагноз у 182 женщины, а изолированная ФП диагностирована у 128 респонденток. Тщательное соблюдение протокола исследования позволило определить распространенность изолированной ФП среди популяции женщин во время беременности, которая составила 0,25%.

Использованные в диссертации методические подходы и принципы статистического анализа представляются современными и высокоинформативными, полностью соответствуют поставленным задачам, что является достаточным для получения обоснованных результатов.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным цели и задачам и имеют важное научно-практическое значение, так как в работе решена актуальная задача по прогнозированию рисков пароксизмальной ФП во время беременности с использованием электрокардиографических и электрофизиологических показателей на основании проведения суточного холтеровского мониторирования в период трех триместров и в течение шести месяцев после родов. Пяти кратное проведение холтеровского мониторирования позволило создать математическую модель прогнозирования ФП во время последующего триместра на основании данных текущего триместра.

По теме диссертации опубликовано 47 научных работах, в том числе – 7 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, 2 статьи в изданиях, входящих в реферативную базу данных Scopus, которые полностью отражают содержание работы. Основные результаты работы доложены на 19 научно-практических конференциях российского и международного уровня.

### **Личный вклад автора**

Набор материала, результаты диссертационного исследования и их статистическая обработка получены и выполнены автором лично. Автор тщательно соблюдал протокол исследования. Обобщение и анализ полученных результатов, формирование выводов, положений, выносимых на защиту, и практических рекомендаций проведены лично автором. Содержание опубликованных работ подтверждает личное участие автора в исследовании.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации**

Результаты, выводы и практические рекомендации представленной диссертации могут быть использованы в клинической практике при ведении беременных женщин, имеющих в анамнезе изолированную пароксизмальную фибрилляцию предсердий на амбулаторном и госпитальном этапах лечения специалистами кардиологического, терапевтического профиля. Результаты научно-исследовательской работы могут быть включены в учебный процесс и курс лекций для студентов и слушателей факультета последипломного образования.

Материалы диссертации внедрены в практическую работу ГБУЗ «Клиническая больница №5» г. Пенза, ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г. А. Захарьина» г. Пенза, ГБУЗ «Городская поликлиника» г. Пенза; МАУЗ «Санаторий «Заречье» г. Заречный; ООО «Биометрика» г. Пенза; используются в учебном процессе на кафедрах «Внутренние болезни» и «Акушерство и гинекология» Медицинского института Пензенского государственного университета.

## Содержание диссертации

Диссертация изложена в соответствии с общепринятой структурой на 157 страницах, иллюстрирована 19 рисунками, 23 таблицами и одним клиническим примером и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка иллюстративного материала и содержит одно приложение. Список литературы содержит 226 источников, из них 122 работы иностранных авторов.

Во введении подробно обосновывается актуальность избранной тематики, целей и задач диссертационного исследования, отражена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» достаточно полно освещает вопросы эпидемиологические вопросы распространенности, клинического течения фибрилляции предсердий у беременных женщин, анализируются стратификационные риски формирования пароксизмов фибрилляции предсердий и ее непосредственные предикторы в период триместров беременности. Интересный раздел в данной главе о деонтологии и ведении беременных женщин, имеющих пароксизмы фибрилляции предсердий. Автор представил основные клинические проявления изолированной фибрилляции предсердий и современные методы лечения данного нарушения ритма у беременных женщин. Было отмечено, что мало работ, изучающих прогнозирование течения аритмии у беременных женщин с симптомной и бессимптомной изолированной ФП и оценивающих состояние проводящей системы сердца с изучением соотношений ожидаемой пользы и риска возникновения побочных явлений используемой терапии.

В главе «Материал и методы» представлен дизайн исследования, в рамках которого проводилось диссертационное исследование. Описаны критерии включения, этапы и методы исследования, дана общая характеристика больных с изолированной формой ФП во время беременности. Дизайн вклю-

чал в себя три этапа исследований проводящей системы сердца с проведением пяти визитов в зависимости от триместра беременности и после родоразрешения. На первом этапе анкетировано 630 беременных для выявления жалоб, которые могут ассоциироваться с ФП. На втором этапе проводилась диагностика симптомной и бессимптомной изолированной ФП с помощью ХМ ЭКГ у 426 отобранных беременных женщинах после первого этапа. 85 пациенток (20,0%) были отнесены к симптомным (группа 1), 43 (10,1%) – к бессимптомным (группа 2), у 298 (69,9%) ФП обнаружено не было. На третьем этапе у беременных с ФП проводилась оценка проводящей системы сердца, пусковых и поддерживающих механизмов аритмии методом ХМ ЭКГ. Проведен анализ клинической картины изолированной ФП у беременных женщин и изучена ее распространенность в Пензенской области. Изложены принципы проводившейся статистической обработки.

В третьей главе проводится подробная сравнительная оценка проводящей системы сердца при симптомной и бессимптомной изолированной ФП на раннем сроке беременности. Было показано, что на раннем сроке беременности у женщин с симптомной изолированной ФП между частотой пароксизмов и частотой сердечных сокращений существует прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,32, p = 0,007$ ), а между скорректированным временем восстановления функции синусового узла после пароксизма ФП и эффективным рефрактерным периодом – обратная ( $r = -0,28, p = 0,032$ ). Синусовая тахикардия была чаще при симптомной ФП по сравнению с бессимптомной изолированной ФП. При анализе триместров беременности было выявлено увеличение отношения максимального к минимальному интервалу времени проведения возбуждения по АВ узлу ( $P2-R2 \text{ max}/P1-R1 \text{ min}$ ), максимального интервала времени проведения возбуждения по АВ узлу к его эффективному рефрактерному периоду ( $P2-R2 \text{ max}/\text{ЭРП АВУ}$ ).

В четвертой главе автор изучает взаимосвязь количественной оценки экстрасистол из различных эктопических узлов и пароксизмов тахикардии на разных сроках беременности у женщин с симптомной и бессимптомной изо-



лированной ФП. Выделено три компонента формирования ФП – триггерный, аритмогенный, модулирующий. Триггерный компонент характеризуется увеличением частоты наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в период беременности, аритмогенный – повышением восприимчивости аритмогенного субстрата к действию триггерных факторов и модулирующий – за счет повышения дневной, ночной и суточной частоты сердечных сокращений при беременности. Выявлено, что в структуре аритмий у бессимптомных беременных преобладают парные и групповые экстрасистолы на фоне более выраженной тахикардии, хотя во время приступа ФП отмечается урежение частоты желудочковых сокращений.

В пятой главе автор изучает пусковые механизмы формирования изолированной ФП при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. Автором было установлено, что с увеличением сроков беременности происходит расширение зоны тахикардии, укорочение эффективного рефрактерного периода правого предсердия, уменьшение продолжительности пароксизмальной реципрокной АВ узловой или ортодромной тахикардии с формированием обратной корреляционной зависимости данных показателей с эффективным рефрактерным периодом правого предсердия. Создана схема формирования «электрического фенотипа» ФП при беременности.

В шестой главе на основании полученных ранее результатов исследования автором предложено построение двух моделей прогнозирования течения изолированной ФП в период беременности. В последующем проведена валидация предложенных прогностических моделей.

В главе «Заключение» результаты собственных исследований интерпретируются в сопоставлении с данными российской и мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации конкретны и логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным цели и задачам. Изложены перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат полностью отражает основное содержание работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Вместе с тем следует отметить, что в работе не анализируется:

1. Динамика увеличения массы тела женщин с увеличением сроков беременности, что является отдельным стратификационным риском тахикардии;
2. Не проведен отдельный анализ рисков у первородящих и повторнородящих женщин.

Однако указанные замечания и недостатки не умаляют новизны и научно-практической значимости проведенного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Дятлова Никиты Евгеньевича «Подходы к оценке пароксизмальной изолированной фибрилляции предсердий у беременных женщин» является законченным научно-квалификационным трудом, соответствующим специальности 14.01.04 – внутренние болезни, в котором решается актуальная научная задача по определению клинического и прогностического значения электрокардиографических и электрофизиологических показателей фибрилляции предсердий у женщин во время различных триместров беременности и в течение полугода после родов, что имеет важное значение для современной кардиологии.

Работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне, содержит несомненную научную новизну и имеет большую практическую значимость.

Диссертация Дятлова Н.Е. полностью соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Дятлов Никита Евгеньевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв на диссертацию Дятлова Никиты Евгеньевича «Подходы к оценке пароксизмальной изолированной фибрилляции предсердий у беременных женщин» обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от «18» июля 2019 года).

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика  
ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Лауреат премии правительства РФ

д.м.н., доцент, шифр: 14.01.05 Кардиология      Фомин Игорь Владимирович

Подпись д.м.н., профессора Фомина И.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ПИМУ

Минздрава России

д.б.н.,



Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, Минина и Пожарского пл., 10/1, Телефон: 8(831) 439-09-43

**Факс:** +7-831-439-01-84

**Официальный интернет-сайт:** <https://pimunn.ru>

**E-mail:** [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)