

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



«30» 11 2022 г.

рег. № 4/16/1038

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Жабиной Екатерины Сергеевны «Оптимизация подходов к выявлению и лечению желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, с учетом их клинико-электрокардиографических характеристик», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Желудочковые аритмии (ЖА) являются наиболее значимым маркером внезапной сердечной смерти и проявлением сердечно-сосудистых заболеваний с прогностически неблагоприятным исходом. Особенно это касается желудочковых эктопий, индуцированных физической нагрузкой (ФН). Несмотря на то, что такие тахикардии многими клиницистами признаются более опасными, чем желудочковые аритмии покоя, они остаются наименее изученными и систематизированными. Известно, что при подозрении на наличие нарушений ритма сердца, обследование рекомендовано начинать с электрокардиограммы и холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, дающих большое количество ценной клинической информации. Однако, желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой, не регистрируются на ЭКГ покоя, а при ХМ ЭКГ не всегда достигается уровень субмаксимальной частоты сердечных сокращений, необходимый для их возникновения. Зачастую единственный метод диагностики таких аритмий – нагрузочное тестирование, проведение которого

в клинической практике врачи назначают с опасением, особенно у пациентов с желудочковыми аритмиями. Кроме того, желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой, часто бывают бессимптомными, что также осложняет их выявление.

Большинство из проведенных ранее исследований не смогли ответить на многие вопросы, касающиеся как клинического, так и прогностического значения желудочковых аритмий, индуцированных ФН. Во-первых, это связано с различиями в дизайнах и использованных методах. Во-вторых, изучались неоднородные группы пациентов, куда входили как здоровые добровольцы, так и лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В-третьих, отмечались различные периоды проспективного наблюдения. Всё это в совокупности приводило к кардинально противоположным результатам, вводящим в заблуждение клиницистов.

Отношение к желудочковым аритмиям, индуцированным физической нагрузкой, изменилось, когда было доказано, что такие аритмии могут быть первым и достаточно долго единственным симптомом прогностически неблагоприятных как генетически детерминированных (например, аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка), так и приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и др.). Стресс-индуцированные желудочковые аритмии могут появляться задолго до формирования субстрата, доступного для визуализации. Следовательно, их раннее обнаружение позволит своевременно выявлять лиц, находящихся в группе риска развития жизнеугрожающих осложнений – внезапной сердечной смерти и хронической сердечной недостаточности.

Говоря о лечении желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, принято считать, что бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора. Однако насколько они эффективны, можно ли прогнозировать их эффективность заранее, можно ли лечить ими пациентов, имеющих смешанные аритмии, до сих пор не определено.

Целью диссертационного исследования автор определил проведение анализа клинико-электрокардиографических характеристик желудочковых аритмий, провоцирующим фактором возникновения и прогрессирования которых является физическая нагрузка, определение их клинической

значимости и разработку алгоритма, оптимизирующего тактику ведения пациентов, имеющих такие аритмии, что и определяет актуальность избранной темы диссертационной работы.

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

Автором впервые выявлены электрокардиографические особенности желудочковой эктопии, индуцированной физической нагрузкой, требующие повышенного внимания клинициста и углубленного обследования пациента: воспроизводимость, прогрессирование в виде увеличения количества и «плотности» эктопии вплоть до желудочковой тахикардии при нарастании мощности физической нагрузки и её продолжительности.

Диссертант установил, что изменение показателей вегетативной нервной системы в виде увеличения коэффициента симпатовагального баланса в претесте нагрузочной пробы является предиктором развития аритмий «высоких» градаций у пациентов с желудочковыми тахиаритмиями, индуцированными физической нагрузкой. Выявление лиц с повышением соотношения LF/HF в претесте будет способствовать повышению безопасности проведения у них нагрузочной пробы.

В ходе работы впервые показано, что у пациентов со смешанными желудочковыми аритмиями результаты острой фармакологической пробы с пропранололом имеют высокую предсказательную силу только в отношении симпатозависимых желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой. Данный факт особенно ценен для определения тактики ведения пациентов со смешанными ЖА.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

Достаточный объем исследований, тщательная статистическая обработка данных дали возможность получения аргументированных и доказательных выводов.

Определена категория лиц, которой показано проведение нагрузочного тестирования с целью выявления ЖА, индуцированных ФН – это пациенты, имеющие распределение ЖА во время бодрствования при ХМ.

Произведено научное обоснование невозможности использования существующих методов автоматического анализа нарушений ритма, возникающих во время нагрузочной пробы, у пациентов с незавершенной последней ступенью, так как вероятно занижение выявляемости нагрузочных аритмий.

Представлены электрокардиографические особенности ЖА индуцированных ФН, включая показатели функционального состояния вегетативной нервной системы, формирующие электрокардиографический «портрет» пациентов с разными нозологиями.

Оценена возможность прогнозирования эффективности терапии бета-адреноблокаторами с помощью острой фармакологической пробы с пропранололом у пациентов с ЖА, индуцированными ФН, и показано, что положительный ответ при острой фармакологической пробе, даже неполный, позволяет прогнозировать эффективность бета-адреноблокаторов при их регулярном приеме.

Предложен алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациентов с ЖА, индуцированными ФН, ускоряющий выбор оптимальной тактики ведения больного.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, обусловлена корректно поставленной целью и задачами исследования, достаточным для статистического анализа объемом клинических наблюдений, использованием современных методик обследования включенных в исследование пациентов, а также применением методов компьютерной статистической обработки материала, соответствующих задачам исследования.

### **Структура и содержание работы.**

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 162 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и использованной литературы. Текст иллюстрирован 20 рисунками и 11 таблицами. Список литературы содержит 147 источников, из них 53 отечественных, 94 зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы, отражен личный вклад автора в ее выполнение. Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и подтверждаются полученными данными.

В первой главе представлен обзор литературы, который написан ёмко и глубоко, с учетом задач собственного исследования. В обзоре отражены данные об исторических этапах изучения ЖА, индуцированных ФН, также проанализированы недостатки проведенных исследований. Из анализа литературы, представленного в обзоре, логически вытекает цель диссертационного исследования и обоснование задач.

Во второй главе автором дана общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлен дизайн исследования, описаны методы исследования и анализа полученных результатов.

В третьей главе автором представлены результаты собственного исследования, приведены общие данные, полученные при ХМ и тредмил-тесте, а также во время фармакологической пробы с нитроглицерином. Подробно описаны принципы формирования групп по результатам проведенных обследований, приведены данные ХМ и тредмил-теста для пациентов каждой из групп.

В четвертой главе проведена оценка и выполнено сопоставление результатов острой фармакологической пробы с пропранололом и регулярной терапии бета-адреноблокаторами. Показано, что результаты острой фармакологической пробы с пропранололом в отношении симпатозависимых ЖА были практически полностью сопоставимы с эффективностью терапии при регулярном приеме бета-адреноблокаторов. Даже в тех случаях, где отмечался неполный антиаритмический эффект во время острой фармакологической пробы, при регулярной терапии уменьшение количества ЖА соответствовало известным критериям эффективности антиаритмической терапии. Чаще использовалась монотерапия бета-адреноблокаторами, однако у 12 пациентов потребовалась комбинация лекарственных средств (бета-адреноблокатор + антиаритмический препарат IC класса с ваголитической активностью) ввиду наличия смешанных ЖА. Продемонстрировано, что длительность существования эктопического очага не влияет на эффективность

бета-адреноблокаторов. Безопасность, экономичность и быстроту подбора антиаритмической терапии обеспечивал метод многосуточного телемониторирования ЭКГ.

В пятой главе представлен и подробно описан усовершенствованный протокол автоматического анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы. Выявлено, что усовершенствованный протокол автоматического анализа нарушений ритма, возникающих во время нагрузочной пробы, сокращает время постпроцессингового анализа исследования более, чем в 2 раза; и угрожает интерпретацию выполненного исследования для врача. В протоколе отражены основные клинико-электрокардиографические характеристики ЖА, индуцированных ФН: частота сердечных сокращений синусового ритма в момент появления эктопии, количество ЖА поминутно за каждый период нагрузочной пробы, комплексность, интервалы сцепления, а также продолжительность ЖА – в совокупности составляющие оптимальный «портрет» аритмии. Кроме того, представилась возможность сразу после окончания исследования получать цифровые значения показателей турбулентности сердечного ритма и без дополнительных сложностей вычислять скорость восстановления частоты сердечных сокращений в раннем восстановительном периоде и хронотропный резерв сердца – показатели, являющиеся независимыми предикторами развития внезапной сердечной смерти.

В шестой главе подробно описан и обоснован алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при ХМ. С помощью разработанного алгоритма, следуя его пунктам, можно оптимально ускорить как поиск причины ЖА, так и выбор персонафицированного метода лечения. Благодаря ему удалось эффективно контролировать течение заболеваний, на фоне которых были выявлены ЖА, индуцированные ФН. У 47 больных (59%), включённых в исследование, было получено полное освобождение от аритмии: благодаря медикаментозной терапии (24 чел. – 30%), реваскуляризации миокарда (12 чел. – 15%) и радиочастотной абляции эктопического очага (11 чел. – 14%). Подчеркивается, что особенно актуальным является раннее выявление прогностически неблагоприятных заболеваний, таких как каналопатии, а также ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь, являющихся

одними из наиболее частых причин развития внезапной сердечной смерти и хронической сердечной недостаточности.

В седьмой главе (обсуждение результатов) автор подводит итоги проведенной работы, сопоставляет собственные результаты с литературными данными.

Заключение логично вытекает из изложенного материала диссертации. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая научную новизну и практическую значимость результатов, полученных в исследовании. Основные положения и результаты диссертации достаточно полно отражены в печатных работах.

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени, 2 главы в монографиях, 2 учебно-методических пособия, 12 тезисов. Автореферат оформлен согласно требованиям ГОСТ и полностью соответствует основным положениям диссертации, отражает ее содержание. Тема диссертационной работы соответствует специальности.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Основные положения, результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу кардиологического отделения №9 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Усовершенствованный протокол анализа нагрузочных проб внедрен в программное обеспечение комплекса для многосуточного мониторинга ЭКГ и АД «Кардиотехника-07» (Непубличное акционерное общество «Институт кардиологической техники», Санкт-Петербург) и используется в научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дальнейшее внедрение результатов диссертации, в частности, использование усовершенствованного протокола анализа ЖА, возникающих во время нагрузочной пробы, может быть рекомендовано для отделений функциональной диагностики кардиологических центров. Применение разработанного алгоритма рекомендуется для терапевтических и кардиологических отделений.

#### **Замечания к работе.**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению рассматриваемой диссертационной работы нет.

В процессе изучения работы возникли некоторые вопросы:

1. В литературном обзоре диссертации сказано, что желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой, зачастую бессимптомные. На Ваш взгляд, какие желудочковые тахикардии прогностически более опасны: симптомные или бессимптомные?

2. Как из вашей работы можно объяснить тот факт, что во время острой фармакологической пробы с пропранололом, не всегда удавалось установить проаритмогенное влияние бета-адреноблокаторов на вагозависимый эктопический очаг у больных со смешанными аритмиями?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

#### **Заключение.**

Диссертация Жабиной Екатерины Сергеевны «Оптимизация подходов к выявлению и лечению желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, с учетом их клинико-электрокардиографических характеристик», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной для кардиологии задачи – расширение возможностей комплексного обследования больных с сердечно-сосудистой патологией, а именно, оптимизации подходов

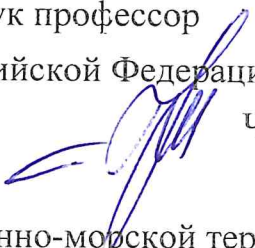


к выявлению желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, и возможностей индивидуального подбора патогенетического лечения желудочковых аритмий с учетом установленного аритмогенного триггера с целью достижения оптимального антиаритмического эффекта при использовании внедренного автором персонифицированного подхода учета клинико-электрокардиографических характеристик.

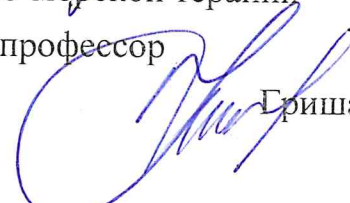
По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.20 – кардиология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 4 от «24» ноября 2022 года.

Начальник кафедры военно-морской терапии  
доктор медицинских наук профессор  
Заслуженный врач Российской Федерации


 Черкашин Дмитрий Викторович

Профессор кафедры военно-морской терапии  
доктор медицинских наук профессор

 Гришаев Сергей Леонидович

Подпись профессора Гришаева С.Л. заверяю:



 Врио начальника отдела / организации  
научной работы и подготовки научно-  
педагогическую кадры /  
полковник медицинской службы  
Ю. САЗОНОВ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6. лит. Ж

Тел. 8 (812) 667-71-18

mail: [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru)