

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук**

**Тюриной Татьяны Венедиктовны**

**на диссертацию Земскова Ивана Александровича**

**«Электрокардиографическая диагностика аритмогенной**

**кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка», представленную на**

**соискание ученой степени кандидата медицинских наук по**

**специальностям 14.01.05 – кардиология**

### **Актуальность темы**

Электрокардиографическая диагностика является первым этапом обследования пациентов «кардиологического» профиля. В последние годы, несмотря на развитие других методов диагностики, в том числе кардиовизуализирующих и генетических, проводятся активные научные исследования в области электрокардиографии. Продолжается поиск новых маркеров, которые могут быть полезны как в отношении риск-стратификации, так и в отношении скрининга заболеваний, особенно, когда они ассоциируются с риском внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. Одним из таких заболеваний является аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ).

В связи с изменениями критериев диагноза АДПЖ в течение последнего десятилетия, особенностями развития заболевания (нередко с его медленным прогрессированием), требуется переосмысление как процессов патогенеза АДПЖ, так и выявление новых признаков, которые помогут диагностировать жизнеугрожающую патологию раньше, чем появятся выраженные структурные изменения миокарда и желудочковые тахиаритмии.

В настоящее время при диагностике АДПЖ уже активно используются высокочувствительные ЭКГ-маркеры, такие как эпсилон волна, отрицательные волны Т в правых грудных отведениях, поздние потенциалы желудочков, желудочковая аритмия. Настоящая работа преимущественно

сосредоточена на поиске новых электрокардиографических критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка, таких как инвертированные волны Т, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT, фрагментированный комплекс QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы, феномен ранней реполяризации желудочков. Эффективность использования перечисленных признаков активно изучается как в популяционных исследованиях, так и при отдельных нозологиях, в том числе и при аритмогенной дисплазии правого желудочка, характеризующейся изменениями электрических процессов миокарда на фоне фиброзного и жирового перерождения кардиомиоцитов. При этом крайне важно сопоставить электрокардиографические маркеры изменений процессов де- и реполяризации с происходящими структурными изменениями миокарда, и понять, насколько устойчивый и распространенный характер они имеют. Среди перечисленных ЭКГ-критериев АДПЖ наиболее изученной является желудочковая аритмия. Однако, на фоне успехов в ее лечении с помощью медикаментозной терапии и радиочастотной катетерной аблации невозможно оценить насколько значимой является электрическая нестабильность миокарда при отсутствии собственно желудочковой аритмии, но прогрессировании патологического процесса. Кроме того, несмотря на акцент в названии заболевания на патологию правого желудочка, появляется все больше данных о вовлечении в заболевание левых камер сердца. В связи с этим совершенно понятен интерес исследователей к сопоставлению структурных и функциональных изменений правых и левых отделов сердца.

Таким образом, данное диссертационное исследование, целью которого является изучение новых показателей электрической нестабильности миокарда при электрокардиографической диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка, является весьма актуальным.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объем клинического материала достаточен. Все пациенты в представленной работе обследованы в соответствии с существующими российскими и европейскими рекомендациями обществ кардиологов с использованием современных методов исследования электрокардиографии, холтеровского мониторирования, эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии. Методы статистического анализа, примененные для обработки полученного материала, современны. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации обоснованы.

## **Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики**

Научная новизна диссертационной работы заключается в поиске и анализе новых электрокардиографических показателей (фрагментация узкого комплекса QRS, фрагментация широкого комплекса QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT) и их сочетаний, и анализе изменений в течении двух лет для принятия решения об углублённом обследовании пациента у больных с "уточнённым" вариантом диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Автор пришел к заключению, что новые маркеры электрической нестабильности, такие как фрагментация узкого комплекса QRS, фрагментация широкого комплекса QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT, выявленные с помощью электрокардиографических методов, чаще встречаются при наличии структурных изменений миокарда, подтвержденных при помощи визуализирующих методик.

В диссертационной работе Земскова И.А. также впервые показано выявление устойчивого (у эпсилон волны, поздних потенциалов желудочков, феномена ранней реполяризации желудочков и фрагментированного широкого комплекса QRS) и преходящего (у желудочковой аритмии и инвертированных волн Т) характера электрокардиографических показателей электрической нестабильности миокарда у больных с различными вариантами аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Основные теоретические положения работы могут быть использованы для создания научно-обоснованных рекомендаций для улучшения электрокардиографической диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Практическое значение диссертационной работы заключается в выявлении дополнительных маркеров электрической нестабильности миокарда при помощи выполнения широко распространённых электрокардиографических методик, которые помогут выявить заболевание на ранних стадиях, - это особенно важно в повседневной практике врача-кардиолога.

Доказана высокая надежность визуализирующих методов исследования, таких как эхокардиография и магнитно-резонансная томография, для диагностики различных вариантов аритмогенной дисплазии правого желудочка, для оценки степени вовлечения обоих желудочков в патологический процесс. Показано, что необходимо проведение повторных визуализирующих исследований для определения динамики развития заболевания и тактики ведения.

Практические рекомендации обоснованы, информативны и имеют важное значение для современной кардиологии.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация написана хорошим литературным языком, изложена в традиционном стиле на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, двух клинических примеров, выводов, практических

рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 20 отечественных и 146 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 28 рисунками.

**Во введении** автором обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы, представлены результаты внедрения работы и личный вклад автора.

**В первой главе «Обзор литературы»** представлены актуальные литературные данные о распространенности, патогенезе, принципах классификации, диагностики и стратификации риска пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка. Особое внимание уделено маркерам электрической нестабильности миокарда, как являющимся критериями постановки диагноза, так и ещё не ставшими диагностическими маркерами заболевания. Автор подробно охарактеризовал и возможности современных визуализирующих методов диагностики (магнитно-резонансных и эхокардиографических) структурно-функциональных изменений сердца.

**Вторая глава «Материалы и методы исследования»** посвящена методической части. В главе приведены сведения об используемых современных методах исследований, в том числе клинических, инструментальных (электрокардиография, сигнал-усреднённая электрокардиография, холтеровское мониторирование, двух- и трехмерная эхокардиография, магнитно-резонансная томография), что позволяет получить полное представление о характере проведенного исследования, объективности и достоверности представленных результатов.

**В третьей главе «Результаты собственных исследований»** представлена характеристика всех критериев диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка, а также данные дополнительных маркеров электрической нестабильности миокарда на выборке из 83 пациентов с различными вариантами (уточненный, пограничный и вероятный варианты

диагноза) аритмогенной дисплазии правого желудочка. Отдельный раздел посвящен анализу состояния как правого, так и левого желудочка, приводятся данные сравнительного эхокардиографического исследования и магнитно-резонансной томографии для оценки изменения миокарда желудочков.

**В четвёртой главе «Результаты собственных исследований в динамике»** представлена динамическая характеристика изучаемых параметров в течение 2х лет наблюдения. Проведен анализ как маркеров электрической нестабильности миокарда на основании данных электрокардиограммы и данных холтеровского мониторирования, так и оценка структурных изменений миокарда, оцененных при помощи визуализирующих методик. Отдельно проведена оценка шкалы риска новых маркеров электрической нестабильности миокарда для принятия решения о диагностике заболевания.

**В пятой главе «Обсуждение результатов»** анализируются аспекты применения полученных результатов электрокардиографических и визуализирующих методик для диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка и оценки маркеров электрической нестабильности миокарда и структурно-функциональных изменений сердца, которые можно использовать для стратификации пациентов.

В работе представлены исключительно ценные клинические наблюдения пациентов со злокачественным течением заболевания, в которых отражены данные о динамике заболевания, показаны критерии диагностики при "уточнённом" варианте аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Выводы вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют цели и задачам, - в достаточной степени аргументированы. Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации.

**Значимость полученных результатов для науки и практики**

Основные результаты диссертации представлены на многочисленных международных и российских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 3 статьи в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Полученные результаты внедрены в научную и практическую работу на кафедре внутренних болезней института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Теоретические положения диссертации можно рекомендовать для использования в преподавательской деятельности при обучении студентов медицинских высших учебных заведений и для постдипломного образования врачей-кардиологов.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации и научных публикаций, раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации.

Таким образом, подводя итог анализу диссертационной работы, необходимо отметить ее целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую ценность.

При общей положительной оценке диссертационной работы Земскова И.А. «Электрокардиографическая диагностика аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка», в качестве замечания следует отметить следующее. В работе указано, что «больные с АДПЖ и их родственники часто имеют в анамнезе указания на синкопальные состояния неуточненной□ этиологии. Обмороки, как проявление тяжелых аритмических событий□, могут возникать задолго до развития характерных клинико-инструментальных признаков АДПЖ». Понятно, почему внимание

автора прежде всего привлечено к аритмогенным обморокам, тесно связанным с риском внезапной сердечной смерти.

Тем не менее, хочу обратить внимание на данные многочисленных регистров синкопальных состояний, обобщающих данные об их прогнозе. С одной стороны, установлено, что наличие обмороков любого происхождения при наличии заболеваний сердца ухудшает прогноз. С другой, при наличии заболевания сердца, прогноз при аритмогенных обмороках и синкопальных состояниях другого происхождения не отличается. Поэтому наличие обморока вне зависимости от его механизма при АДПЖ должно рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак.

В ходе изучения диссертационной работы И.А. Земскова возникло несколько вопросов:

1. В соответствии с особенностями клинических проявлений и течения заболевания некоторые авторы выделяют в отдельную клиническую форму АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка. Имеются ли в работе такие наблюдения? И свойственны ли были таким больным дополнительные особенности ЭКГ?

2. Среди критериев злокачественного течения АДПЖ – возникновение заболевания в раннем детском возрасте (до 5 лет). Среди обследованных пациентов были ли больные с ранней манифестацией заболевания? Всегда ли раннее начало означает плохой прогноз? И как все же распознать АДПЖ в раннем детском возрасте, ведь детская ЭКГ может демонстрировать особенности правых грудных отведений и в норме.

3. Магнитно-резонансная томография является важным этапом в алгоритме обследования пациентов с АДПЖ. Среди выводов работы – рекомендация выполнения магнитно-резонансной томографии, помимо эхокардиографии, у больных с "пограничным" и "возможным" диагнозами аритмогенной дисплазии правого желудочка для выявления структурных изменений миокарда. Следует ли из этого, что во всех случаях должна



использоваться магнитно-резонансная томография с контрастным усилением? Возможно ли её выполнение рутинно в клиниках РФ? Как определена маршрутизация обследования таких пациентов в регионах РФ?

4. В различных отечественных публикациях приводятся данные о десятках пациентов с АДПЖ в разных медицинских центрах. Планируется ли обобщение данных в рамках регистра АДПЖ в РФ на базе какого-либо из национальных медицинских центров? Ведение такого регистра, безусловно, было бы полезно для улучшения диагностики АДПЖ, служило бы интересам науки и, прежде всего, пациентов с АДПЖ.

### **Заключение**

Диссертация Земскова Ивана Александровича на тему: «Электрокардиографическая диагностика аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, выполненная под научным руководством кандидата медицинских наук, доцента Пармон Е.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для современной кардиологии задачи – обнаружение дополнительных электрокардиографических маркеров электрической нестабильности миокарда, с целью их применения при аритмогенной дисплазии правого желудочка при трёх вариантах (уточнённом, пограничном или возможном) диагноза, для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

По актуальности, объему проведенных исследований, а также научной и практической значимости полученных результатов диссертация Земскова Ивана Александровича соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции постановления правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335; от

02.08.2016 г. № 748, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология.

**Официальный оппонент:**

главный врач  
ГБУЗ Ленинградская областная  
клиническая больница  
доктор медицинских наук

Т.В. Тюрина

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница Министерства здравоохранения Российской Федерации  
194291, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45-49  
Телефон: 8(812)5585555  
e-mail: tvtyurina@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук Тюриной Татьяны Венедиктовны,  
главного врача ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница  
«заверяю»

Руководитель отдела  
управления персоналом Юркова Е.С.



15.04.2019г.