

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН
Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу
Кофейниковой Ольги Александровны «Диагностические подходы и
особенности течения аритмогенной кардиомиопатии у детей»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование Кофейниковой О.А. посвящено малоизученной проблеме педиатрии - аритмогенной кардиомиопатии, которая представляет особую угрозу для педиатрических пациентов из-за высокого риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Ранее считалось, что аритмогенная кардиомиопатия поражает преимущественно молодых взрослых. Однако последние международные исследования показывают, что это заболевание может проявляться и в детском возрасте. При этом научные данные о детях с таким диагнозом остаются весьма ограниченными. Отсюда и недостаточное понимание особенностей течения болезни, методов диагностики и исходов у детей. Диагностические затруднения усугубляются тем, что симптомы аритмогенной кардиомиопатии часто схожи с проявлениями других заболеваний. Кроме того, возрастные факторы усложняют использование стандартных диагностических критериев для педиатрических пациентов. Поэтому, исследование, посвященное углубленному изучению особенностей течения и диагностики аритмогенной кардиомиопатии у детей актуально, своевременно и имеет важное значение.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Кофейниковой О. А. впервые представлена клинико-инструментальная характеристика самой большой когорты педиатрических пациентов с аритмогенной кардиомиопатией (АКМП) в России. В работе подробно изучены особенности течения заболевания и его исходы у детей: определено, что в ряде случаев заболевание может дебютировать в дошкольном возрасте, дана подробная характеристика клинической картины заболевания, установлена высокая представленность леводоминантных и бивентрикулярных фенотипов. Автором продемонстрировано, что для педиатрических пациентов с АКМП характерны как аритмогенные проявления в виде желудочковой тахикардии, синкопе, срабатывания кардиовертера-дефибриллятора, так и симптомы сердечной недостаточности. Впервые описано редкое проявление АКМП, именуемое «горячей» фазой и показано ее влияние на течение АКМП.

Ольгой Александровной была проанализирована группа детей с тяжелым течением заболевания, которые находятся в листе ожидания трансплантации сердца или уже прошли этот этап и дана характеристика фенотипа и генотипа этих пациентов. В ходе исследования выявлены новые генотип-фенотипические корреляции, продемонстрировавшие влияние генотипа на течение и исходы болезни. Так, недесмосомные мутации достоверно чаще ассоциированы с развитием леводоминантной формы АКМП. Наличие гомозиготных, компаунд-мутаций, а также мутаций в двух десмосомных и недесмосомных генах связано с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Проведена сравнительная характеристика группы детей с генетически обусловленной АКМП и наиболее схожим заболеванием – тахииндуцированной кардиомиопатией, найдены критерии их различия. На основании этих различий разработана модель дифференциальной диагностики этих заболеваний. Внедренный алгоритм обследования пациентов с желудочковыми нарушениями ритма в сочетании с морфофункциональными изменениями миокарда существенно упрощает и оптимизирует процесс диагностики аритмогенной кардиомиопатии у детей.

Значимость полученных результатов для фундаментальной науки и практической медицины

Значимость исследования обусловлена отсутствием крупных исследований АКМП и недостаточным пониманием течения и диагностики этого заболевания у пациентов детского возраста и формированием крупнейшей в России группы педиатрических пациентов с диагнозом АКМП, созданием регистра этих пациентов (24 пациента с длительностью наблюдения в среднем 27 мес.). Автором установлена значительная вариабельность как возраста дебюта так и клинической картины заболевания, которая может варьировать от бессимптомного течения до развития аритмогенных событий и выраженной сердечной недостаточности. Практическая значимость работы состоит в том, что созданная база данных и установленные закономерности помогут разработать эффективные стратегии наблюдения педиатрических пациентов АКМП, в т.ч. профилактики ВСС.

Выявлены ранее неизвестные корреляции между генотипом и фенотипом, которые продемонстрировали прямую связь между генетическими особенностями и течением болезни. Так, было выявлено, что дети с мутациями в гене *RKP2* менее подвержены риску аритмогенных событий и установлено, что наличие гомозиготных и компаунд-мутаций, а также дигенных мутаций в десмосомных и недесмосомных генах связано с

быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью, что обосновывает значимость генетического исследования при АКМП.

Несомненный интерес вызывает разработанная программа поэтапной диагностики АКМП, которая станет полезным инструментом для врачей-педиатров и врачей-детских кардиологов. Предложен также крайне востребованный клиницистами алгоритм дифференциальной диагностика АКМП, что стало возможным благодаря сравнительным исследованиям 2 групп пациентов: с генетически детерминированной АКМП и тахиаиндуцированной кардиомиопатией. В результате чего была разработана прогностическая модель, способствующая разграничению этих патологий.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель диссертационного исследования обоснована глубоким анализом данных литературы (как зарубежных так и отечественных литературных источников) и несомненным клиническим опытом автора и руководителя в области изучения педиатрических кардиомиопатий, задачи строго соответствуют поставленной цели.. Исследование проведено на высоком методическом уровне. Объем клинического наблюдения достаточный – проанализированы данные 44 пациентов детского возраста с генетически детерминированной АКМП и тахизависимой кардиомиопатией. Методы исследования современны и адекватны поставленной цели и задачам. Полученные результаты проанализированы и обработаны с использованием современных методов статистики. Выводы и практические рекомендации сформулированы логично вытекают из полученных результатов.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Кофейниковой О.А. изложена на 161 странице машинописного текста. В структуре выделены следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Список литературы включает в себя 154 источника, из них 19 отечественных и 135 зарубежных авторов.

Введение представлено стандартными разделами. Дана характеристика актуальности темы, сформулированы цель и задачи, продемонстрирована научная новизна и практическая значимость исследования. В работе изложены основные положения, выносимые на защиту, указаны сведения о внедрении результатов исследования в лечебные процессы.

В главе 1 проведен обзор современной литературы по распространенности, клинической картине, современным критериям диагностики, в том числе дифференциальной, подходы к лечению пациентов

с АКМП. Отдельно представлены текущие представления о течении данного заболевания у детей.

В главе 2 приведена методология диссертационной работы и представлен дизайн исследования. .

В главе 3 представлены результаты проведенного исследования по особенностям анамнеза, клинической картины, данных инструментальных исследований у педиатрических больных с АКМП. Дано представление о взаимосвязи возраста и манифестации заболевания, его диагностики. Рассмотрены генотип-фенотипические корреляции. В работе установлены отличия АКМП и тахииндуированной кардиомиопатии. Предложена прогностическая модель прогнозирования АКМП. Охарактеризованы исходы и подробно дано описание группы детей с тяжелым фенотипом кардиомиопатии, построена кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов без аритмогенных событий.

В заключении проведено обобщение полученных результатов. Установлены причинно-следственные связи. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленного материала и не вызывают возражений. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертационной работы, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 6 статей - в журналах, включенных в «Перечень...%» ВАК Минобрнауки РФ, входящих в базу данных Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации Базы данных №2022620959 от 04.05.2022 «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».

Личный вклад О.А. Александровны состоит в непосредственном личном участии в планировании диссертационного исследования: проведении обзора литературы по теме диссертации, разработке дизайна и методологии исследования, в анализе историй болезней, наблюдении пациентов и статистической обработке полученных данных. Под руководством автора и при ее непосредственном участии были подготовлены и опубликованы статьи по материалам диссертации. Автор также неоднократно представляла результаты диссертации на конференциях, конгрессах разного уровня.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Отдельные недочеты не влияют на научную и практическую ценность диссертации.

В ходе работы с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Насколько проведенное генетическое тестирование оптимизировало процесс постановки диагноза АКМП после исключения тахизависимой дисфункции миокарда?
- 2) Какие синкопальные состояния встречались у Ваших пациентов и все ли они удовлетворяли критерием аритмогенных синкопе?
- 3) Чем Вы объясняете высокий процент (40%) изолированной дисфункции правого желудочка у детей с ТКМП?

Заключение

Диссертация Кофейниковой Ольги Александровны «Диагностические подходы и особенности течения аритмогенной кардиомиопатии у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Васичкиной Елены Сергеевны, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, связанной с диагностикой, дифференциальной диагностикой и прогнозированием течения аритмогенной кардиомиопатии у детей и подростков, что имеет существенное значение для педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Кофейниковой Ольги Александровны соответствует всем требованиям, в том числе п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, автор Кофейникова Ольга Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

Проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН



Л.А. Балыкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» (ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва») 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. Тел: +7 (8342) 244888. e-mail: mrsu@mrsu.ru

