

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, Макарова Леонида Михайловича 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 ИССЛЕДОВАНИЯ**

В диссертационном исследовании О.А. Кофейниковой рассматривается актуальная проблема диагностики аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической практике. Данное заболевание характеризуется редкой встречаемостью среди детского населения, однако представляет серьезную угрозу ввиду высокого риска развития внезапной сердечной смерти. С другой стороны, желудочковая экстрасистолия, которая может быть одним из первых проявлений заболевания – одна из самых частых тахиаритмий у детей. Именно поэтому исследование Ольги Александровны Кофейниковой приобретает особую значимость в практике педиатра и детского кардиолога.

На сегодняшний день в педиатрической кардиологии существует существенный дефицит данных относительно длительного наблюдения за пациентами с аритмогенной кардиомиопатией. Отсутствуют исчерпывающие сведения о формировании сердечной недостаточности и частоте случаев внезапной смерти в детской популяции. Особую сложность представляет недостаточное понимание клинической картины заболевания у детей, что существенно затрудняет своевременную постановку диагноза.

Серьезным ограничением в диагностике выступает отсутствие четко сформулированных диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии, учитывающих возрастные особенности сердечно-сосудистой системы детского организма.

Исследование призвано углубить понимание клинических проявлений, особенностей течения, генетических аспектов и прогноза аритмогенной кардиомиопатии у детей. Решение поставленных задач позволит разработать эффективные подходы к диагностике и терапии заболевания в педиатрической практике, что в конечном итоге будет способствовать снижению риска внезапной сердечной смерти среди детского населения.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Актуальность данного исследования обусловлена значительным пробелом в понимании аритмогенной кардиомиопатии у детей. В России ранее не проводились

масштабные исследования в этой области, и аспекты течения, исходы и диагностика заболевания оставались недостаточно освещёнными в педиатрической практике. Кофейниковой О. А. впервые в отечественной практике осуществлено длительное наблюдение за крупной когортой детей с аритмогенной кардиомиопатией.

В работе продемонстрирована возможность дебюта данного заболевания у пациентов разных возрастных групп, в том числе дошкольного возраста. В исследовании подробно рассматриваются клинические проявления заболевания и его исходы. Так, впервые было продемонстрировано наличие "горячей фазы" как уникального проявления патологии.

Большое внимание в исследовании было уделено генетическим причинам болезни. Кофейникова О.А. обнаружила, как разные виды мутаций в генах влияют на развитие сердечной недостаточности при данном заболевании. Так, в исследовании показана связь гомозиготных, компаунд-мутаций и дигенных мутаций в десмосомных и недесмосомных генах с быстрым прогрессированием сердечной недостаточности.

В диссертационной работе было проведено сравнительное изучение генетически обусловленной кардиомиопатии с наиболее схожим по симптоматике, но менее опасным заболеванием – тахииндуцированной кардиомиопатией. На основе полученных данных разработана прогностическая модель, помогающая в дифференциальной диагностике этих патологий.

Также Ольгой Александровной разработан пошаговый алгоритм обследования, который помогает врачам быстро заподозрить диагноз аритмогенной кардиомиопатии, благодаря которому врачи могут своевременно отличать это заболевание от других патологий.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Диссертационное исследование Кофейниковой О.А. несомненно имеет высокое значение для практической медицины. В ходе проведённого исследования О.А. Кофейниковой были получены принципиально новые данные о специфике развития аритмогенной кардиомиопатии в детской популяции. Так было продемонстрировано, что данная патология способна манифестировать даже в раннем детском возрасте, причём её течение часто приобретает тяжёлый характер, сопровождаясь серьёзными аритмическими осложнениями и тяжёлой сердечной недостаточностью.

Изучение генетических аспектов заболевания подчеркнуло роль генетического исследования не только в диагностических, но и прогностических целях. Так, было

установлено, что в пациентов с мутациями в гене *PKP2* определен более низкий риск развития аритмогенных осложнений заболевания. Выявлена прямая корреляция между наличием гомозиготных, компаунд- и дигенных мутаций в десмосомных и недесмосомных генах и быстрым развитием сердечной недостаточности. Но понятно, что генетические исследования не являются рутинными, не говоря уже об их высокой стоимости. Поэтому мне показалось важным, что в работе выделена роль ЭКГ высокого разрешения в диагностике заболевания. Доступного и недорого метода. Не секрет, что методикой в детской практике сейчас пользуются далеко не все и даже критикуют ее диагностические возможности.

Благодаря исследованию, существенный прогресс достигнут в области дифференциальной диагностики благодаря комплексному анализу двух клинических групп: пациентов с генетически обусловленной аритмогенной кардиомиопатией и больных с тахииндуцированной кардиомиопатией. Разработанная прогностическая модель позволила создать инструмент для прогнозирования аритмогенной кардиомиопатии у детей.

Практическим результатом исследования стала диагностическая система, которая существенно облегчает работу специалистов в области педиатрии при подозрении у ребенка аритмогенной кардиомиопатии, предоставляя им структурированный алгоритм диагностических действий.

### **СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛОЖЕНИИ, ВЫВОДОВ, РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Исследование одноцентровое, аналитическое, ретроспективное и проспективное, включающее пациентов детского возраста с желудочковыми нарушениями ритма в сочетании с морфофункциональными изменениями миокарда по данным визуализирующих методов обследования (Эхо-КГ, МРТ сердца с контрастированием).

Цель диссертационного исследования сформирована правильно, задачи соответствуют поставленной цели.

Научные положения и выводы, представленные в диссертации, имеют полное обоснование и являются результатом использования разнообразных информативных и достоверных методов комплексного обследования пациентов, а также адекватного статистического анализа, что позволило успешно решить задачи, поставленные автором, и достичь цели, обозначенной в работе.

Работа выполнена на достаточном количестве клинических наблюдений. В исследование были включены 44 ребенка, соответствующих критериям включения. Автором подробно изложен дизайн исследования и тактика выбора пациентов-кандидатов.

Выводы и положения, представленные на защиту, логически вытекают из результатов исследования и соответствуют его целям и задачам. Результаты диссертационной работы О.А. Кофейниковой согласуются с ранее опубликованными результатами как отечественных, так и международных авторов, при этом вносят новое понимание в эту область. Основные выводы исследования были представлены на российских конференциях и опубликованы в рецензируемых научных журналах.

### **ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ И СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Диссертационная работа Кофейниковой О.А. имеет традиционную структуру и включает 161 страницу машинописного текста.

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также включает список сокращений и список литературы. Список литературы содержит достаточное количество современных российских и зарубежных источников – 19 отечественных и 135 зарубежных авторов.

В разделе введения указана актуальность темы, обозначены цель и задачи, изложена научная новизна и практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту. В первой главе проведен литературный обзор современных исследований по теме диссертационной работы. Проведен анализ исторических аспектов заболевания, клинической характеристики заболевания, диагностических аспектов, подходов к лечению пациентов с аритмогенной кардиомиопатией. Кроме того, в литературном обзоре широко даны представления о течении данного заболевания у детей и подростков, освещены проблемы диагностики данного заболевания у детей. В второй главе представлен дизайн исследования, критерия включения/невключения и подробно изложен ход диссертационного исследования. В третьей главе тщательно проанализированы результаты изучения анамнеза, клинических проявлений и данных инструментальной диагностики у детей с аритмогенной кардиомиопатией. Представлена детальная информация о том, как возраст пациента влияет на проявление заболевания и процесс его выявления. Особое внимание уделено исследованию взаимосвязей между генетическими особенностями и клиническими проявлениями болезни. Выделены и подробно описаны редкие генетические варианты заболевания у пациентов. В ходе работы выявлены отличительные признаки аритмогенной кардиомиопатии, позволяющие

дифференцировать её от тахииндуцированной кардиомиопатии. На основе полученных данных разработана прогностическая модель для точной диагностики аритмогенной кардиомиопатии. Проведён всесторонний анализ исходов заболевания. В главах, посвящённых обсуждению собственных результатов, автор представил, проанализировал и обосновал основные научные выводы, полученные в ходе исследования. Выполнен сравнительный анализ с данными из литературных источников. Содержание диссертационной работы соответствует заявленной теме исследования. Выводы научно обоснованы, соответствуют цели и задачам работы и логически вытекают из её результатов.

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 теме исследования опубликовано 10 работ, из них 6 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 6 статей, входящих в базу данных Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации Базы Данных №2022620959 от 04.05.2022 «Регистр пациентов детского возраста с аритмогенной кардиомиопатией».

Основные положения диссертационного исследования были доложены на всероссийских научно-практических конференциях, конгрессах и съездах.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Диагностические подходы и особенности течения аритмогенной кардиомиопатии» Кофейниковой Ольги Александровны нет. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В результате ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. Диагностический алгоритм выявления аритмогенной кардиомиопатией представлен в работе в полном объеме. Но один из важных практических вопросов, волнующих детских кардиологов при выявлении желудочковой экстрасистолии: «Когда, для исключения аритмогенной кардиомиопатией, надо включать в обследование с МРТ и генетические исследования ребенка с желудочковой экстрасистолией без жалоб и без нарушения морфологии миокарда?

2. Морфологические изменения при развитии аритмогенной кардиомиопатии появляются не в дебюте заболевания, поэтому важны ранние ее проявления. В выводе 4 указано, что классические диагностических критерии заболевания из группы «аномалий реполяризации» (инверсия зубца Т, эpsilon-волна) обладают у детей низкой

информативностью. В то же время, мы иногда видели у детей, на ранних этапах развития аритмогенной кардиомиопатии, появление эпсилон волны не постоянно, а непосредственно перед развитием желудочковой тахикардии и исчезновением ее после залпа. Не наблюдалось ли такого феномена в вашей группе больных?

3. С учетом выявленной диагностической ценности ЭКГ высокого разрешения, считаете ли вы, что методика должна быть показана всем детям с желудочковой экстрасистолией на этапе первичного обследования?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационное исследование Кофейниковой Ольги Александровны «Диагностические подходы и особенности течения аритмогенной кардиомиопатии у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Васичкиной Елены Сергеевны, представляет собой законченный научно-квалификационный труд, направленный на решение актуальной проблемы для современной педиатрии – разработку персонализированного подхода к диагностике редкого и угрожающего здоровью детей заболевания – аритмогенной кардиомиопатии.

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**

Руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий  
ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков» ФМБА России  
доктор медицинских наук, профессор  
Л.М. Макаров

*Подпись Л.М.Макарова заверяю:*

*Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства»*



115409, г. Москва, ул. Москворечье, д. 20. Тел: +7 (499) 3243464, e-mail:  
[dkb38@fmbamail.ru](mailto:dkb38@fmbamail.ru)

09 Сентября 2025 года