

## **ОТЗЫВ**

Официального оппонента доктора медицинских наук (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), профессора Леонтьевой Ирины Викторовны на диссертацию Лутохиной Юлии Александровны на тему "Аритмогенная дисплазия правого желудочка: клинические формы болезни, значение сопутствующего миокардита, подходы к лечению", представленную в диссертационный совет Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология

### **Актуальность темы исследования**

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, – это патология, характеризующаяся возникновением желудочных аритмий различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочек (ФЖ), и структурными изменениями правого желудочка. Первые упоминания об этом заболевании в литературе встречаются еще в конце 70-х годов прошлого века, однако споры относительно патогенеза и клинического течения АДПЖ не утихают до сих пор. Частота встречаемости этой кардиомиопатии варьирует от 1:1000 до 1:5000 (в среднем 1:2000), вместе с тем по последним данным ее частота неуклонно увеличивается. АДПЖ сопровождается повышенным риском возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно у лиц молодого возраста (до 30 лет). В последние годы АДПЖ находится в центре внимания кардиологов в разных регионах мира, совершенствуется классификация, разрабатываются новые подходы к терапии. Целесообразна модификация клинической классификации АДПЖ, так как предлагаемые ранее варианты не получили широкого практического применения, поскольку не имеют под собой патогенетической и клинической основы. Еще один важный вопрос -

сочетание АДПЖ и миокардита. Так, по данным морфологов практически у половины больных с АДПЖ имеются критерии активного миокардита, а лимфоцитарная инфильтрация как таковая присутствует у абсолютного большинства пациентов с АДПЖ. Высока частота инфицированности миокарда больных с АДПЖ кардиотропными вирусами. Большинством ученых признается важная роль воспаления в патогенезе АДПЖ, однако каков его вклад в формирование клинической картины болезни, до сих пор не ясно, равно как и нет сведений о целесообразности лечения сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ.

Все это позволяет заключить, что диссертационная работа Лутохиной Ю.А., поставившая своей целью установить основные клинические формы (варианты) АДПЖ с учетом различного вклада генетических и воспалительных механизмов, частоту и роль сопутствующего миокардита, особенности дифференциальной диагностики, лечения и прогноза при каждом из вариантов болезни, является крайне актуальным исследованием, важным как с научной, так и с практической точки зрения. Избранные же автором пути решения поставленных вопросов характеризуются несомненной новизной и высоким методическим уровнем. Следует особо подчеркнуть, что работа Лутохиной Ю.А. представляет собой методически сложное и масштабное исследование.

### **Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации.**

Автором был проведен глубокий анализ особенностей клинического течения АДПЖ, на основании чего была предложена клиническая классификация этой нозологии, которая учитывает вклад сопутствующего миокардита в клиническую картину болезни. Впервые описана отдельная клиническая форма, включающая в себя сочетание двух первичных генетически детерминированных кардиомиопатий: АДПЖ и некомпактного миокарда левого желудочка, показаны характерные клинические

особенности этой формы (агрессивные желудочковые нарушения ритма). Впервые изучен различный вклад сопутствующего миокардита и патогенных мутаций в формирование клинических форм, продемонстрировано, что предложенные формы стабильны и их развитие во многом генетически детерминировано. Впервые изучены гено-фенотипические корреляции на российской когорте больных. Автором разработаны новые критерии диагностики АДПЖ, не входящие в общепринятые критерии диагностики АДПЖ в пересмотре от 2010 г., как для отдельных клинических форм (ВСС в семье), так и для всех пациентов с АДПЖ (жир в миокарде при МРТ, обмороки в анамнезе, низкий вольтаж комплекса QRS). Показано, что частота неблагоприятных исходов различна, в зависимости от клинической формы: наиболее благоприятная – латентная аритмическая форма, наименее благоприятная в отношении нарушений ритма – АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом, а самая неблагоприятная в отношении летальных исходов – АДПЖ с прогрессирующей ХСН. Впервые в мире доказаны необходимость лечения сопутствующего миокардита при АДПЖ и негативное влияние не леченого миокардита на прогноз.

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

В данной работе показано, что частота сопутствующего миокардита при АДПЖ высока и его необходимо активно исключать при всех клинических формах АДПЖ, особенно при латентной аритмической, АДПЖ с прогрессирующей ХСН и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом. Для выявления сопутствующего миокардита при АДПЖ можно использовать определение уровня антикардиальных антител и генома кардиотропных вирусов в крови, в отдельных случаях, эндомиокардиальную биопсию. Продемонстрировано, что феномен субэпикардиального отсроченного контрастирования миокарда при МРТ не обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики сопутствующего миокардита при АДПЖ, поскольку отсроченное контрастирование может

быть отражением собственно фиброзно-жирового замещения при АДПЖ. Доказаны целесообразность и эффективность лечения миокардита у пациентов с АДПЖ при помощи назначения иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоиды, азатиоприн, гидроксихлорохин).

Дополнительные критерии диагностики АДПЖ, не входящие в существующие на сегодняшний день международные критерии диагностики АДПЖ в пересмотре от 2010 г. позволяют уточнить диагноз в сомнительных случаях. Наличие любого из данных критериев у пациента является поводом для углублённого обследования больного на предмет АДПЖ.

**Достоверность результатов и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационное исследование выполнено на достаточном объеме клинического материала. В основную группу вошло 54 пациента с АДПЖ. Диагноз ставился на основании международных критериев диагностики в пересмотре от 2010 г. Всем больным основной группы была выполнена ДНК-диагностика АДПЖ, подавляющему большинству пациентов с АДПЖ была выполнена МРТ сердца. В группу сравнения вошел 61 пациент. Целью формирования группы сравнения было выявить отличия пациентов с различными (в том числе не вполне типичными) клиническими формами АДПЖ от сходных с ними по ключевым клиническим проявлениям больных без АДПЖ, которые нуждались в проведении дифференциальной диагностики с данным заболеванием, на основании чего были разработаны уточненные критерии дифференциальной диагностики для каждой из форм АДПЖ. Всем пациентам проводилась серодиагностика миокардита, ЭКГ в 12 отведений, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография. Показатели, полученные при этих исследованиях, оценивались в динамике. Обращает на себя внимание очень высокий уровень статистической обработки данных. Таким образом, нет сомнений в достоверности результатов, полученных автором, и обоснованности выводов и практических рекомендаций.

## **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора.**

Основные результаты, полученные в ходе работы над диссертацией, достаточно полно отражены в 17 публикациях, из них 5 статей опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Российской Федерации.

Основные положения диссертационной работы были неоднократно доложены на ведущих Российских и международных конгрессах, посвященных вопросам диагностики и лечения нарушений ритма сердца.

Автором лично выполнены все этапы исследования: выбор направления исследования, определение его цели и задач, создание базы данных, формирование структуры исследования, отбор пациентов, получение, анализ и обобщение полученных клинических данных, результатов инструментальных методов обследования, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание глав диссертационной работы и подготовка основных публикаций.

### **Структура диссертации.**

Диссертация написана в классическом стиле. Она состоит из введения и 4 глав, включающих в себя обзор литературы, главу, характеризующую материалы и методы исследования, главу, излагающую результаты исследования. Обзор литературы свидетельствует о высокой эрудции автора, представляет собой анализ современных представлений о диагностике и лечении АДПЖ на основе преимущественно иностранных источников. В основной главе автор обосновывает предложенную им классификацию АДПЖ, детально анализирует взаимосвязь между миокардитом и АДПЖ при разных вариантах заболевания. Большое внимание уделяется вкладу генетических факторов в развитие различных форм АДПЖ, приводятся гено-фенотипические корреляции. Рассматривается эффективность медикаментозного и интервенционного лечения АДПЖ. Большой интерес представляет раздел противовоспалительной терапии.

Очень важен раздел, посвященный предикторам неблагоприятного исхода АДПЖ. Автором разработана математическая модель для расчета индекса летальности, при значении которого  $>0,33$  у пациента стратифицируется высокий риск смерти. Выделены предикторы развития устойчивой ЖТ. Рассчитаны предикторы адекватных срабатываний ИКД. Данные очень важны для определения тактики профилактики ВСС.

Крайне интересна глава, посвященная обсуждению полученных результатов, в которой автор сопоставляет собственные данные с результатами, полученными в других исследованиях. Она представляет логическое обоснование следующих за ней выводов и практических рекомендаций. Завершают диссертацию список сокращений и список литературы, содержащий 12 отечественных и 201 зарубежный источник, а также приложение с формой информированного согласия для пациентов на участие в исследовании.

Материалы диссертации изложены на 226 страницах, наглядно иллюстрированы 60 таблицами и 58 рисунками.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию работы.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам не имеется.

В рамках научной дискуссии имеется несколько вопросов к диссертанту:

1. Чем можно объяснить более благоприятное течение заболевания при комбинации АДПЖ и миокардита, особенно в группе с латентной аритмической формой АДПЖ.
2. Как можно объяснить, что при развернутой аритмической форме АДПЖ частота миокардита минимальная?
3. Можно ли выделить генные мутации ассоциированные с наиболее тяжелым течением АДПЖ?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Лутохиной Юлии Александровны, на тему "Аритмогенная дисплазия правого желудочка: клинические формы болезни, значение сопутствующего миокардита, подходы к лечению", представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной и практически значимой задачи: разработки клинической классификации АДПЖ, определяющей подходы к ведению пациентов, в зависимости от клинической формы заболевания, что имеет важное значение для кардиологии. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Лутохина Юлия Александровна – достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 - кардиология.

## **Официальный оппонент**

Доктор медицинских наук (14.01.08 – педиатрия),  
профессор,  
главный научный сотрудник отдела  
детской кардиологии и аритмологии  
ОСП НИКИ педиатрии им. академика  
Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Ирина Викторовна Леонтьева

Адрес: 125412 г. Москва, ул. Талдомская, д.2.  
Тел. 8(495) 484-02-92  
e-mail: niki@pedklin.ru

