

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
Ринейской Надежды Михайловны
«Прогнозирование неблагоприятного течения различных
клинических форм некомпактной кардиомиопатии»,
представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Диссертация «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» Ринейской Надежды Михайловны соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

По современным представлениям некомпактная кардиомиопатия (НКМП) рассматривается как первичная, генетически гетерогенная кардиомиопатия, которая характеризуется выраженной гипертрабекулярностью в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом, межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов.

НКМП характеризуется неоднородностью клинических проявлений, вариантов течения и прогноза. Структуру осложненного течения НКМП определяют 3 основные причины: внезапная сердечная смерть (ВСС), прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН), рефрактерная к лечению, и развитие тромбоэмболических осложнений. Это определяет необходимость разработки современных методик стратификации риска неблагоприятных кардиальных событий, фатальных исходов и поиска доступных в клинической практике прогностических предикторов развития неблагоприятных событий на основе современных визуализирующих технологий.

Диагностика некомпактной кардиомиопатии основывается на результатах методов визуализации сердца – эхокардиографическом и магнитно-резонансной томографии. Для подтверждения диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование. К настоящему времени известны 110 генов, мутации в которых выявляли у пациентов с некомпактной кардиомиопатией, что свидетельствует о трудности генетической верификации заболевания.

Попытки изучения генетических причин развития неблагоприятного течения заболевания показали, что в каждой популяции могут встречаться особенности, ассоциированные с риском развития жизнеугрожающих аритмий, внезапной сердечной смерти, атриовентрикулярных блокад высокой степени, прогрессирования хронической сердечной недостаточности,

В настоящее время актуальным является проведение исследований, направленных на своевременную диагностику НКМП с высоким риском развития осложнений, усовершенствование системы стратификации риска ВСС и разработку эффективных мер по её профилактике.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Соискателем выполнено проспективное трехлетнее исследование белорусской когорты пациентов с некомпактной кардиомиопатией (изолированная форма, дилатационный, гипертрофический тип и тип в сочетании с врожденными пороками сердца), включавшей 216 человек (140 мужчин и 76 женщин) в возрасте 18-72 лет. Группу сравнения составили 41 пациент с повышенной трабекулярностью, не достигающие критериев некомпактной кардиомиопатии.

Комплексное обследование включало рутинные и современные диагностические методы: эхокардиографический, суточное холтеровское мониторирование, магнитно-резонансную томографию с отсроченным контрастированием гадолинием. Выполнены необходимые лабораторные исследования биологических жидкостей и молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования в кодирующей последовательности 174 генов.

Полученные результаты исследования, обработанные адекватными биостатистическими методами, позволили обосновать новизну диссертационной работы и положений, выносимых на защиту.

Соискателем выявлены преобладающие типы некомпактной кардиомиопатии (изолированная форма, гипертрофический и дилатационный тип), в белорусской когорте пациентов и впервые проведен анализ ассоциации генетических мутаций с клиническими и функциональными особенностями заболевания, а также независимыми предикторами риска развития неблагоприятных событий.

Доказано, что прогнозирование неблагоприятных событий, тяжелое течение заболевания и неблагоприятный прогноз, по мнению соискателя, возможны с помощью определения генетических маркеров: патогенных и, вероятно, патогенных мутаций в генах *MYBPC3*, *TTN*, *DTNA*, *ACTA*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *JPH2*.

Определены значимые предикторы риска развития неблагоприятного течения некомпактной кардиомиопатии: при изолированной форме – наличие хронической сердечной недостаточности II функционального класса (NYHA) при первом общении пациента с врачом (относительный риск повышается в 2,4 раза), желудочковой экстрасистолии >500 в сутки (повышение относительного риска в 2 раза), снижение показателя фракции выброса левого желудочка и глобальной продольной деформации (повышение

относительного риска на 5% и 8%, соответственно); при дилатационном типе – снижение показателя фракции выброса левого желудочка и глобальной продольной деформации миокарда (повышение относительного риска на 14% и 11%, соответственно).

Выявлено, что определение снижения глобальной продольной деформации миокарда методом спекл-трекинг и увеличение индекса сферичности левого желудочка по результатам магнитно-резонансной томографии являются дополнительными факторами риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с некомпактной кардиомиопатией. При проспективном наблюдении доказано, что сочетание факторов повышает риск развития неблагоприятных событий.

По результатам трехлетнего наблюдения обосновано значение предикторов риска (одиночных и в сочетании): увеличение показателя объема фиброза миокарда левого желудочка $\geq 30\%$, наличие синкопе и неустойчивой желудочковой тахикардии для развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, а также трехлетней выживаемости пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Результаты, полученные при проспективном наблюдении, позволили разработать многофакторную модель для определения групп высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, полученные, обоснованные результатами исследования, данные базируются на достаточной клинической базе, позволившей на основании совокупной оценки сформулировать научные выводы и научные положения, выносимые на защиту, настоящей диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследования в диссертационной работе Ринейской Н.М. выполнены на достаточном контингенте пациентов с некомпактной кардиомиопатией: изолированная форма 94, дилатационный тип – 104, гипертрофический тип – 14 человек и группа сравнения 41 человек. Исследования выполнялись исходно и 1 раз в течение каждых двенадцати месяцев за время трехлетнего проспективного наблюдения.

Клиническое исследование, комплекс современных диагностических инструментальных исследований: эхокардиографическое с количественной оценкой структуры и функции сердца, в том числе с визуализацией наличия, степени выраженности и локализацией двухслойного миокарда и трабекул с кровотоком между ними; импульсно-тканевая доплерография с технологией спекл-трекинг для оценки продольной деформации миокарда и анализом показателей по 17-сегментной модели; магнитно-резонансная томография с

контрастированием и T1-картированием для морфологической и функциональной оценки сердца, выявления, локализации и объема фиброза миокарда, а также анализа некомпактного миокарда; выборочно - коронароангиография позволили получить объективные данные, представленные в работе. Методами динамического электрокардиографического исследования в 12 стандартных отведениях и суточного холтеровского мониторирования регистрировали возникающие нарушения ритма и проводимости.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в виде поиска мутаций в кодирующих последовательностях 174 генов, которые ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией методом высокопроизводительного секвенирования.

Объем исследований, использованные методики позволили корректно обосновать научные выводы диссертационной работы. Заключение и практические рекомендации достоверно отражают полученные результаты.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с рекомендациями по их использованию

В диссертационной работе Ринейской Н.М. впервые установлено генетическое разнообразие некомпактной кардиомиопатии в когорте белорусской популяции с оценкой клинических и функциональных особенностей заболевания присущих определенным патогенным и, вероятно, патогенным мутациям в генах *MYBPC3*, *TTN*, в сочетании с генетическими вариантами неопределенной значимости в генах *DTNA*, *ACTA*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *JPH2*. Доказано, что указанные генетические маркеры характерны для высокого риска развития неблагоприятного течения некомпактной кардиомиопатии.

Соискателем на основании клинических и инструментальных характеристик определены типы клинических вариантов некомпактной кардиомиопатии в исследуемой когорте: изолированная форма, дилатационный и гипертрофический тип, тип в сочетании с врожденными пороками сердца, обосновывающие дифференцированный подход к курации пациентов.

Изученное при проспективном трехлетнем наблюдении течение некомпактной кардиомиопатии позволило выявить факторы риска развития неблагоприятных событий, характерные для разных типов заболевания, доказать наличие новых предикторов. В работе обосновано значение наличия симптомов хронической сердечной недостаточности II функционального класса при исходном исследовании пациента, желудочковой экстрасистолии >500 в сутки, снижения фракции выброса левого желудочка и глобальной продольной деформации миокарда как предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с

изолированной формой некомпактной кардиомиопатии. Для пациентов с дилатационным типом заболевания значимыми предикторами риска явились снижение фракции выброса левого желудочка и глобальной продольной деформации миокарда.

Соискателем доказано значение увеличения объема фиброза миокарда левого желудочка $>30\%$ по результатам магнитно-резонансной томографии, наличия кардиального синкопе в анамнезе и выявление при суточном холтеровском мониторинге неустойчивой желудочковой тахикардии как предикторов риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти. Указанные предикторы использованы в разработанном алгоритме определения вероятности развития неблагоприятных событий, имеющего большое практическое значение.

Учитывая развитие хронической сердечной недостаточности при некомпактной кардиомиопатии, влияющей на прогноз жизни, в диссертационном исследовании определены предикторы риска прогрессирования синдрома, включающие снижение на $<10\%$ глобальной продольной деформации миокарда и увеличение $>5\%$ индекса сферичности левого желудочка по результатам магнитно-резонансной томографии сердца.

Таким образом, Ринейской Н.М. обоснована и научно доказана возможность прогнозирования риска развития неблагоприятных событий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией, реализованная в разработанных многофакторных моделях, позволяющих выделять группы высокого риска жизнеугрожающих аритмий и риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Результаты диссертационной работы имеют большое практическое и социальное значение, для выявления пациентов с некомпактной кардиомиопатией с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и проведения своевременных превентивных мероприятий, улучшающих прогноз жизни.

Результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении и научных целях, а также могут быть использованы при преподавании в высших медицинских учебных заведениях.

Опубликованность результатов диссертационного исследования в научной печати

Опубликованность результатов научных исследований соответствует требованиям ВАК: основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 34 печатных работах, в том числе 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Республики Беларусь, 24 тезиса в материалах научных съездов и конференций (в Республике Беларусь, ближнем и дальнем Зарубежье). Общий объем опубликованных работ составил 5,3 авторских листа. Утверждены Министерством здравоохранения

Республики Беларусь 2 инструкции по применению в соавторстве с руководителем: «Метод диагностики некомпактной кардиомиопатии с применением магнитно-резонансной томографии (№ государственной регистрации 048-0522 от 16.06.2022); «Метод определения вероятности внезапной сердечной смерти у пациентов с некомпактной кардиомиопатией» (№ государственной регистрации 048-0522 от 16.06.2022).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа изложена на 150 страницах на русском языке, включает введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу описания материала и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, заключение, рекомендации по практическому использованию результатов, библиографический список (97 использованных источников), 34 публикации автора, 2 инструкции по применению и приложения (А, Б, В, Г).

Оформление диссертационной работы и автореферата выполнено в соответствии с Постановлением ВАК Республики Беларусь и согласно Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Рукопись автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и включает общую характеристику работы, материал и методы исследования, основные результаты, положения, выводы, практические рекомендации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки и является самостоятельно выполненной научной работой, имеющей внутреннее единство.

Работа свидетельствует о личном вкладе автора в решение научной проблемы кардиологии, включающей расширение представлений о генетических, клинических и функциональных предикторах риска развития неблагоприятных событий и их прогнозировании у пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Научная и практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждает научную квалификацию Ринейской Н.М. как соответствующую ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания

1. В работе имеются единичные опечатки, стилистические неточности, которые в общем никак не умаляют достоинства работы и не влияют на полученные конечные результаты.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи и оценка его значимости

Результаты, полученные Ринейской Н.М. в диссертационном исследовании, являются обоснованием для проведения необходимых методов исследования (клинических, инструментальных, генетических), систематизированных в разработанном алгоритме, для выявления предикторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией. Соискателем определены генетические характеристики различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии в когорте белорусской популяции, клинические характеристики дополнены новыми предикторами риска развития жизнеугрожающих аритмий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, которые представлены в многофакторных моделях, номограмме и онлайн – калькуляторе, используемых в практической деятельности. Длительность наблюдения (в течение трехлетнего периода) за пациентами с некомпактной кардиомиопатией позволила оценить особенности течения заболевания при разных клинических типах и факторы, качественные и количественные, влияющие на прогноз жизни.

Научные выводы диссертационного исследования и практические рекомендации свидетельствуют о высоком научном вкладе соискателя в решение актуальной задачи кардиологии и его значимости в понимании диагностики факторов, влияющих на прогноз жизни пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Заключение

Диссертационная работа Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» отвечает требованиям пунктов 24-26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), предъявляемым к кандидатским диссертациям, соискатель достоин искомой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук Ринейской Н.М. может быть присуждена за:

- выявление независимых предикторов неблагоприятных кардиальных событий (прогрессирование ХСН, развитие желудочковых тахикардий и тромбоэмболических событий) на основе современных визуализирующих методов исследования в группах пациентов с изолированным и дилатационным фенотипом НКМП;
- определение мутаций в генах белков саркомера (*MYBPC3*, кодирующем миозин-связывающий белок С; *TTN*, укорачивающие белок титин) и сочетание нескольких генетических вариантов, характеризующихся наибольшей тяжестью клинических проявлений и неблагоприятным прогнозом;
- выявление дополнительных предикторов риска развития внезапной сердечной смерти у пациентов с НКМП: увеличение объема фиброза более 30%, наличие синкопальных состояний и неустойчивой желудочковой тахикардии, позволяющих с большой точностью определять группы риска для проведения профилактических мероприятий;
- определение новых предикторов риска прогрессирования ХСН: увеличение индекса сферичности по данным МРТ сердца и снижение показателя глобальной продольной деформации по данным 2D Strain для стратификации групп риска неблагоприятного течения заболевания;
- разработку многофакторных моделей, номограммы и онлайн-калькулятора для прогнозирования развития больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий (MACE), позволяющих с высокой точностью выделить у пациентов с НКМП группы риска осложненного течения заболевания для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий;
- разработку алгоритма диагностики вероятности развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с целью совершенствования методов диагностики и своевременного лечения для улучшения прогноза жизни.

Заведующий кафедрой внутренних болезней № 3
с курсом функциональной диагностики
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент
28.02.2023г.

Д.П.Саливончик

Подпись Саливончика Д.П. удостоверяю
инспектор отдела кадров

