

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента,**  
**доктора медицинских наук, доцента**  
**Суджаевой Ольги Александровны**  
**на диссертацию Курушко Татьяны Валентиновны**

«Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертация «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки и профилю совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при ГУ «РНЦ «Кардиология».

**Актуальность темы диссертации**

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, занимая второе место после ишемической болезни сердца в структуре причин хронической сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смерти (ВСС). Несмотря на публикацию в 2023 году новых рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с кардиомиопатиями, целый ряд научных и практических вопросов остается нерешенным, что обуславливает актуальность проведения исследований в этой области. Частота встречаемости ДКМП в популяции достигает 1 : 250–500, что не отражает истинное состояние вопроса. Это объясняется гетерогенностью его этиологии, значительным полиморфизмом клинических проявлений даже у асимптомных лиц, затрудняющим диагностику, особенно на ранних этапах. Отсутствуют единые подходы к стратификации риска развития неблагоприятных исходов, что способствует ухудшению прогноза у пациентов с ДКМП, несмотря на возможности современной медицины.

В настоящее время особое внимание уделяется раскрытию патогенетических механизмов, изучению влияния генетических факторов на развитие, течение и прогноз заболевания, диагностику доклинических стадий ДКМП для раннего прогнозирования клинических исходов для своевременного принятия мер профилактики и оптимизации лечения. В течение последних лет выполнено множество исследований, направленных на изучение дополнительных предикторов неблагоприятных исходов,

продолжается работа над созданием многопараметрических моделей прогнозирования течения заболевания и его исходов.

Таким образом, создание персонифицированного профиля заболевания пациента на основании оценки клинических и молекулярно-генетических факторов и определения суммарного уровня индивидуального риска неблагоприятных исходов является актуальной задачей современной кардиологии, решение которой позволит оптимизировать методы профилактики и лечения.

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

При выполнении исследования Т.В. Курушко получены новые данные, представляющие научную ценность.

Впервые использован комплексный подход к изучению структурно-функциональных и генетических маркеров семейной и спорадической форм ДКМП. Установлена частота встречаемости наследственной формы заболевания среди пациентов с идиопатической ДКМП. Доказано, что проведение каскадного семейного скрининга и генетического тестирования в совокупной когорте пациентов с идиопатической формой ДКМП позволяют повысить выявляемость семейных форм заболевания более, чем в 10 раз - от 2,3% до 31,6%. Установлены прогностические различия между семейной и спорадической формами ДКМП с более низкой бессобытийной выживаемостью пациентов с семейной формой заболевания.

Впервые определён спектр патогенных генетических вариантов, ассоциированных с семейной и спорадической формами ДКМП. Установлено, что патогенные мутации в гене LMNA сопряжены с более неблагоприятным клиническим течением заболевания и являются независимым фактором риска летального исхода от всех кардиальных причин при ДКМП. Доказана высокая прогностическая значимость LMNA генотипа в достижении комбинированной конечной точки (летальный исход, трансплантация сердца, желудочковые тахикардии (ЖТА)), в сравнении с общей когортой ДКМП, TTN-генотипом, другими генотипами и ген-негативными пациентами.

Выявлены независимые факторы наличия патогенного генотипа у пациентов с ДКМП: семейный анамнез ДКМП, скелетная миопатия, низкий вольтаж ЭКГ в отведениях от конечностей и атриовентрикулярная блокада II–III ст. Создана 100-балльная шкала в качестве инструмента отбора пациентов с высокой ожидаемой вероятностью положительного результата генотипирования.

Определены эхокардиографические и электрокардиографические предикторы развития быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП. Разработаны многофакторные модели прогноза и калькуляторы, позволяющие

определить вероятность развития желудочковых тахикардий (ЖТА) и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП. Создан алгоритм риск-стратификации, позволяющий оптимизировать выбор метода профилактики и лечения указанной категории пациентов.

Новизна результатов работы Курушко Т.В. защищена патентом Республики Беларусь: «Способ прогнозирования вероятности развития внезапной сердечной смерти у пациента с дилатационной кардиомиопатией»: Пат. ВУ 20759. – Оpubл. 28.02.2017. Изданы 2 инструкции по применению: «Неинвазивный метод стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией» (№ государственной регистрации 138–1113 от 29.11.2013); «Метод оценки риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией» (№ государственной регистрации 042-0816 от 08.16.2016). Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь, что подтверждено 10 актами внедрения.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Сформулированные в диссертации Курушко Т.В. заключительные выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и рекомендации базируются на результатах одноцентрового проспективного исследования, выполненного на достаточном объеме клинического материала (n=256). Используются современные методы диагностики, в том числе генетический скрининг методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с последующим подтверждением вариантов методом Sanger. Инструментальные методы включали регистрацию ЭКГ и суточное мониторирование электрокардиограммы, кардиопульмональный нагрузочный стресс-тест; эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием, коронароангиографию. Продолжительность наблюдения, составившая в среднем 59 (от 42 до 71) месяца позволила разработать прогностические модели риска развития жизнеугрожающих ЖТА и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica для Windows (версия 10.0, 2011 г.) и SPSS для Windows (версия 23.0, 2015 г.). В расчётах использованы параметрические и непараметрические методы, дисперсионный анализ в модуле ANOVA, ROC-анализ, однофакторный анализ, метод бинарной логистической регрессии, регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Оценка функции выживаемости проводилась по методу Каплана – Мейера. Выводы и положения, выносимые на защиту, логически выстроены, основаны на полученных диссертантом результатах собственных исследований. Содержание положений, выносимых на защиту, полностью отражают основные результаты исследования.

Учитывая вышеизложенное, основные научные результаты, положения, выносимые на защиту, и выводы следует считать достоверными и обоснованными.

**Научная, практическая значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Диссертационная работа выполнена в лаборатории медицинских информационных технологий в рамках двух тем НИОК(Т)Р: «Разработать и внедрить технологию диагностических и лечебных мероприятий для пациентов с дилатационной кардиомиопатией с учётом выявленных клинико-генетических (LMNA) маркеров», (номер государственной регистрации 0142175), ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», 2013 – 2016 гг.; «Выявление ДНК-маркеров риска некоронарогенных заболеваний сердца», НТП Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства» (номер государственной регистрации 20171973), 2017 – 2021 гг.

Научная значимость результатов работы заключается в проведении комплексного исследования структурно-функциональных и генетических маркеров семейной и спорадической формы ДКМП, установлении частоты встречаемости наследственных форм заболевания среди пациентов с идиопатической ДКМП. Научно обосновано, что проведение каскадного семейного скрининга и генетического тестирования в совокупной когорте идиопатической ДКМП позволяют повысить выявляемость семейных форм заболевания от 2,3% до 31,6%. Выявлены прогностические различия между семейной и спорадической ДКМП с более низкой бессобытийной выживаемостью пациентов с семейной формой заболевания.

Впервые определён спектр патогенных генетических вариантов, ассоциированных с семейной и спорадической формами ДКМП. Установлено, что патогенные мутации в гене LMNA сопряжены с тяжелым клиническим течением заболевания и являются независимым фактором риска летального исхода от всех кардиальных причин при ДКМП. Доказана высокая прогностическая значимость LMNA генотипа в достижении комбинированной конечной точки (летальный исход, трансплантация сердца, ЖТА) в сравнении с общей когортой ДКМП, TTN-генотипом, другими генотипами и ген-негативными пациентами.

Выявлены независимые факторы наличия патогенного генотипа у пациентов с ДКМП: семейный анамнез ДКМП, скелетная миопатия, низкий вольтаж ЭКГ в отведениях от конечностей и атриовентрикулярная блокада II–III ст. Создана шкала для отбора пациентов с высокой ожидаемой вероятностью положительного результата генотипирования.

Определены независимые факторы риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у генотипированных пациентов с ДКМП. Выявлены предикторы развития быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП.

Разработаны многофакторные модели прогноза и калькуляторы, позволяющие определить вероятность развития ЖТА и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП и проведена оценка их диагностической значимости (определены чувствительность и специфичность). Создан алгоритм риск-стратификации, позволяющий оптимизировать выбор метода профилактики и лечения указанной категории пациентов.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 62 печатные работы: из них 21 статья в научных журналах, рекомендуемых ВАК (9,74 авторских листов), 16 из которых – за рубежом; 38 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов (30 из них – за рубежом) общим объемом 3,84 авторских листа. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению: «Неинвазивный метод стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией» (№ государственной регистрации 138–1113 от 29.11.2013); «Метод оценки риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией» (№ государственной регистрации 042-0816 от 08.16.2016). Методы внедрены в лечебно-профилактические учреждения Республики Беларусь. Получен патент на изобретение в Национальном центре интеллектуальной собственности Республики Беларусь: «Способ прогнозирования вероятности развития внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией» (№ государственной регистрации ВУ 20759 от 28.02.2017). Общий объем опубликованных научных работ составил 16,09 авторских листа.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа Т.В. Курушко «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов» оформлена согласно инструкции ВАК Республики Беларусь, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5) и состоит из общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований,

заклучения, рекомендаций по практическому использованию полученных результатов, библиографического списка и приложений. Работа проиллюстрирована 37 рисунками, содержит 21 таблицу, включает 2 приложения. Список использованных источников содержит 147 наименований, из них 12 русскоязычных, 135 иностранных. Список публикаций соискателя представлен 62 наименованиями, содержит 1 патент на изобретение, 2 инструкции по применению, 10 актов о внедрении. Полный объем диссертации – 117 страниц компьютерного текста без списка литературных источников и приложений.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты, положения, выносимые на защиту, и оформлен в соответствии с требованиями, установленными ВАК Республики Беларусь.

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук**

Диссертационная работа Т.В. Курушко «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов» соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, представляет самостоятельно выполненное на высоком методическом уровне завершенное квалификационное исследование, решающее важную задачу в области кардиологии: определение клинико-гемодинамических и генетических предикторов неблагоприятных клинических исходов ДКМП и разработку многофакторных моделей прогноза заболевания, что в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Анализ изложенных выше характеристик диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а именно: актуальность темы, новизна результатов и научных положений, выносимых на защиту, обоснованность и достоверность научной и практической значимости заключения и практических рекомендаций доказывают, что Курушко Т.В. полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук.

В ходе изучения диссертационной работы Т.В. Курушко возник вопрос:

1. При установлении электрокардиографических предикторов развития неблагоприятных желудочковых тахикардий использовались ли данные пациентов с фибрилляцией предсердий?

Из числа замечаний следует отметить стилистические и грамматические ошибки, а также опечатки в тексте диссертации и автореферата. Однако приведенные замечания не умаляют достоинства работы и не влияют на ее конечные результаты.

## Заключение

Диссертационное исследование Т.В. Курушко «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов» является завершенной научной работой, решающей важную научно-практическую задачу. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук в соответствии с пунктами 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий ВАК Республики Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190). Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология Курушко Татьяне Валентиновне может быть присуждена за:

1. комплексное исследование структурно-функциональных и генетических маркеров семейной и спорадической форм ДКМП, установление частоты встречаемости наследственной формы заболевания в когорте пациентов с идиопатической ДКМП, выявление прогностических различий между семейной и спорадической формами ДКМП;

2. установление патогенных генетических вариантов, ассоциированных с семейной и спорадической формами ДКМП, определение взаимосвязи патогенных мутаций в гене LMNA с более неблагоприятным клиническим течением заболевания и риском летального исхода от всех кардиальных причин;

3. определение генетических, эхокардиографических и электрокардиографических факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у генотипированных пациентов с ДКМП, которыми явились мутация гена LMNA, диастолическая дисфункция миокарда, тяжелая митральная регургитация, снижение глобальной продольной сократимости левого желудочка и нарушение атриовентрикулярного проведения, соответственно;

4. выявление новых факторов риска развития быстро прогрессирующей СН и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у пациентов с ДКМП;

5. разработку и определение диагностической значимости многофакторных моделей прогноза и калькуляторов, позволяющих определить вероятность развития ЖТА и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП;

6. создание алгоритма выбора тактики ведения пациентов с ДКМП с использованием модели стратификации риска.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией хронической ишемической болезни сердца научно-практического учреждения «Кардиология» Республиканский научно-практический центр «Кардиология»



О.А. Суджаева