

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора

Трисветовой Евгении Леонидовны

на диссертацию Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии», 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

Диссертационное исследование Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» посвящено актуальной проблеме в области кардиологии – разработке новых способов прогнозирования неблагоприятных исходов и событий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМП). По своей цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования представленная работа соответствует отрасли «медицинские науки» и специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы диссертации

Некомпактная кардиомиопатия относится к редким гетерогенным заболеваниям, включенным в группу неклассифицируемых кардиомиопатий и генетических кардиомиопатий. Известно, что генетические мутации вызывают развитие некомпактной кардиомиопатии, наследуемой как аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное или X-сцепленное заболевание.

Современное представление о некомпактной кардиомиопатии включает различные морфологические типы (лакунарный, губчатый и смешанный) и фенотипы, рассматриваемые некоторыми авторами как коморбидные состояния:

- изолированная некомпактная кардиомиопатия с нормальной толщиной стенок и систолической и диастолической функцией левого желудочка;
- аритмический тип некомпактной кардиомиопатии, при котором определяют нормальные размеры сердца, функцию миокарда, наличие желудочковых аритмий;
- дилатационный тип некомпактной кардиомиопатии с дилатацией полости и снижением систолической функции левого желудочка;
- гипертрофический тип некомпактной кардиомиопатии с гипертрофией межжелудочковой перегородки и диастолической дисфункцией левого желудочка;
- рестриктивный тип некомпактной кардиомиопатии с расширением левого или обоих предсердий и диастолической дисфункцией левого желудочка.
- тип некомпактной кардиомиопатии в сочетании с врожденными пороками сердца.

Известны комбинации разных типов некомпактной кардиомиопатии – смешанный, бивентрикулярный, и обратимый тип.

Пациенты с НКМП имеют широкий спектр клинических проявлений – от бессимптомной формы до симптомов тяжелой сердечной недостаточности, от клинически незначимых нарушений ритма до жизнеугрожающих аритмий, фибрилляции предсердий и тромбоэмболических осложнений.

В диагностике НКМП фундаментальную роль играют современные методы визуализации сердца (эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца). Диагностические критерии были описаны рядом исследований (Jenni R., Peterson S., Jaquier A.), однако ни один критерий не является на 100% чувствительным и специфичным. До сих пор не было достигнуто консенсуса в отношении общепринятых и обязательных к применению критериев определения НКМП.

Генетические варианты, ассоциированные с возникновением НКМП, очень разнообразны и включают гены, кодирующие компоненты саркомера, Z-диска, цитоскелета, десмосомы и белки ионных каналов. В настоящее время

известны около 40-50 генов, мутации в которых ассоциированы с развитием некомпактной кардиомиопатией, что свидетельствует о трудности генетической верификации заболевания. Мутации в генах белков саркомера (*MYH7*, *ACTC*, *MYBPC3*, *TTN*) являются самым распространенным генетическим вариантом НКМП и на долю генов *MYH7* и *MYBPC3* приходится около 20 % мутаций, выявленных при НКМП. В ряде исследований изучали генетические причины развития неблагоприятного течения заболевания. Однако в каждой популяции генетические причины развития неблагоприятного течения НКМП могут иметь свои особенности.

Прогноз у пациентов с НКМП достаточно вариабелен и зависит от клинической формы заболевания и наследственных факторов. Существующие в настоящее время рекомендации по факторам риска жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти при НКМП не включают количественную оценку объема фиброза в миокарде, определяемую методом МРТ с отсроченным контрастированием. Не разработаны модели прогнозирования неблагоприятного течения заболевания, основанные на оценке новых предикторов, установленных с помощью современных методов визуализации сердца.

Определение факторов риска неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии в белорусской когорте пациентов и поиск доступных в клинической практике прогностических предикторов развития неблагоприятных событий на основе современных визуализирующих технологий относится к актуальным проблемам кардиологии.

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

Новизна полученных результатов и положений, выносимых на защиту, состоит в том, что диссертантом по результатам комплексного изучения клинических, функциональных и молекулярно-генетических характеристик при проспективном наблюдении определены преобладающие фенотипы

некомпактной кардиомиопатии (изолированный, гипертрофический и дилатационный) в селективной когорте белорусских пациентов и разработаны новые способы прогнозирования неблагоприятных событий и исходов у пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Результаты, полученные при проспективном трехлетнем наблюдении, позволили соискателю определить значимые предикторы риска развития неблагоприятных кардиальных событий (MACE) при различных клинических формах, включающих наличие исходной хронической сердечной недостаточности II функционального класса (NYHA), желудочковой экстрасистолии >500 в сутки при изолированной форме; снижение показателя фракции выброса левого желудочка и глобальной продольной деформации миокарда на каждый 1 % от исходного уровня при изолированном и дилатационном фенотипе НКМП.

Впервые в белорусской когорте пациентов проведен анализ ассоциаций генетических мутаций с клиническими и функциональными характеристиками заболевания. Установлены патогенные и вероятно патогенные мутации в генах, кодирующие белки саркомера, и сочетание генетических вариантов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом (*MYBPC3*, *TTN*, *DTNA*, *ACTA*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *JPH2*).

Выявлены новые независимые предикторы риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти на основе увеличения показателя объема фиброза миокарда левого желудочка $\geq 30\%$ по данным магнитно-резонансной томографии сердца, наличия синкопальных состояний и неустойчивой желудочковой тахикардии, позволяющих выделить группу пациентов высокого риска для проведения профилактических мероприятий.

Установлены дополнительные предикторы в виде снижения глобальной продольной деформации миокарда методом 2D Speckle tracking и увеличения индекса сферичности левого желудочка по результатам магнитно-резонансной томографии сердца как факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

При проспективном наблюдении доказано, что сочетание факторов повышает риск развития неблагоприятных событий.

По результатам исследования разработаны многофакторные модели и номограмма, позволяющие идентифицировать группы высокого риска развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти, а также прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Результаты исследования, полученные в процессе выполнения диссертационной работы, базируются на значительном фактическом материале, достаточном количестве наблюдений, а также применении методов современной статистики, позволяющие сформулировать научные выводы и научные положения, выносимые на защиту.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов проведенного исследования, выводов и рекомендаций базируется на изучении и анализе большого клинического материала.

Объектом диссертационного исследования явились 216 пациентов с некомпактной кардиомиопатией (140 мужчин и 76 женщин) в возрасте 18-72 лет. Группу сравнения составили 41 пациент с повышенной трабекулярностью, не достигающие критериев некомпактной кардиомиопатии. Исследования выполнялись исходно и 1 раз в течение каждые 12 месяцев за время трехлетнего проспективного наблюдения.

В диссертационной работе использован комплекс современных диагностических инструментальных методов исследования: трансторакальная эхокардиография с количественной оценкой структуры и функции сердца, 2D Speckle tracking с оценкой продольной деформации миокарда и анализом показателей по 17-сегментной модели, магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием гадолинием для морфологической и функциональной оценки сердца и выявления фиброза миокарда, позволившие

разработать критерии неблагоприятного прогноза. Нарушения ритма и проводимости регистрировали с помощью суточного мониторинга ЭКГ.

Впервые в когорте белорусских пациентов с некомпактной кардиомиопатией выполнено молекулярно-генетическое исследование в кодирующих последовательностях 174 генов методом высокопроизводительного секвенирования для поиска мутаций, которые ассоциируются с сердечно-сосудистой патологией

Анализ результатов исследования проводился на основе современных биостатистических методов программ STATSOFT STATISTICA версия 12.0, SPSS, (версия 23.0), Microsoft Excel 2021 и в статистическом пакете R, версия 4.1 с использованием пакетов survival, cmprsk и maxstat.

Учитывая объем исследований, достаточный методологический уровень работы с клиническими и инструментальными методами диагностики, применение современных методов статистического анализа, основные научные результаты, заключение и положения, выносимые на защиту, следует считать достоверными и обоснованными.

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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями научных исследований в рамках 2 тем НИОК(Т)Р: «Изучить фенотипические проявления генотипа у пациентов с различными вариантами некомпактного миокарда для разработки метода клинико-генетической диагностики» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограммы «Диагностика и терапия заболеваний» с 2019 по 2020 гг. (номер государственной регистрации 20190451); «Разработать и внедрить метод диагностики и лечения некомпактной кардиомиопатии с использованием визуализирующих технологий» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» (номер государственной регистрации 20192088) с 2019 по 2021 гг.

Соискателем на основании комплексной оценки клинических, инструментальных и молекулярно-генетических характеристик определены клинические варианты некомпактной кардиомиопатии в исследуемой когорте: изолированный, дилатационный и гипертрофический фенотипы и в сочетании с врожденными пороками сердца и оценена трехлетняя выживаемость в зависимости от клинической формы НКМП.

Проспективное трехлетнее наблюдение за когортой пациентов с некомпактной кардиомиопатией позволило выявить факторы риска развития неблагоприятных событий и исходов, характерные для разных фенотипов заболевания, и разработать новые предикторы неблагоприятных кардиальных событий. Установлено прогностическое значение наличия симптомов хронической сердечной недостаточности II функционального класса при исходном исследовании пациента, желудочковой экстрасистолы >500 в сутки у пациентов с изолированной формой некомпактной кардиомиопатии. Снижение фракции выброса левого желудочка и глобальной продольной деформации миокарда как предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с изолированным и дилатационным фенотипом заболевания.

В диссертационной работе Ринейской Н.М. впервые установлено генетическое разнообразие в селективной когорте белорусской популяции с некомпактной кардиомиопатией и определены конкретные патогенные и, вероятно патогенные мутации в генах саркомеров (*MYBPC3*, *TTN*) и в сочетании с генетическими вариантами неопределенной значимости (*DTNA*, *ACTA*, *TMPO*, *DSP*, *RYR2*, *JPH2*), ассоциированных с наибольшей тяжестью клинических проявлений заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Автором впервые доказано значение роли 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.

В диссертационном исследовании определен спектр традиционных и дополнительных предикторов риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности, включающий снижение $<10\%$ глобальной продольной деформации миокарда и увеличение $>0,5$ индекса сферичности левого желудочка по результатам магнитно-резонансной томографии сердца.

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

Результаты диссертационной работы обладают практической и социально-экономической значимостью. Своевременное выявление пациентов с некомпактной кардиомиопатией с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с помощью, разработанных автором алгоритма, номограммы и онлайн-калькулятора значительно улучшают прогноз жизни пациентов с данной патологией.

Результаты исследования внедрены в кардиологические отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», а также могут быть использованы для учебного процесса в высших медицинских учебных заведениях.

Опубликованность результатов диссертационного исследования в научной печати

Результаты диссертационного исследования изложены в 34 печатных работах, в том числе 10 статей в рецензируемых журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, 24 тезисах в материалах научных съездов и конференций (в Республике Беларусь, ближнем и дальнем Зарубежье). Общий объем опубликованных работ составил 5,3 авторских листов. 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

Диссертация Н.М. Ринейской «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» изложена на 128 страницах машинописного текста (без списка литературы и приложений) и оформлена согласно инструкции, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, главы 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). Диссертация иллюстрирована 33 рисунками, содержит 47 таблиц и 4 приложения.

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

При чтении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Чем объясняется отсутствие выделения предикторов риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти для

гипертрофического типа, в то время как в работе обоснованы предикторы риска для изолированной формы и дилатационного типа некомпактной кардиомиопатии?

2. Дискуссия в отношении того считать некомпактную кардиомиопатию синдромом или самостоятельным заболеванием продолжается в течение нескольких лет. Какие конкретные аргументы Вы можете привести для доказательства своей точки зрения в отношении того, что некомпактная кардиомиопатия является отдельной нозологической формой заболевания?

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

На основании изучения представленной диссертации, автореферата, научных публикаций, анализа фактического материала, корректности интерпретации полученных данных и их внедрения в сферу практического здравоохранения, полагаю, что Надежда Михайловна Ринейская полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки и представляет самостоятельно выполненное на высоком методическом уровне завершённое квалификационное исследование, решающее важную проблему в области кардиологии: разработку новых способов прогнозирования неблагоприятных событий и исходов у пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Заключение

Диссертация Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» является законченной научно-исследовательской работой,

выполненной самостоятельно и решающей актуальную научную задачу в области кардиологии.

Новизна, достоверность и обоснованность результатов исследования, теоретическая и практическая значимость свидетельствуют о соответствии диссертационной работы пунктам 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Ринейская Н.М. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- новые научно обоснованные результаты в области кардиологии, включающие генетическую, клиническую и функциональную характеристику когорты белорусской популяции с различными типами некомпактной кардиомиопатии и прогнозирование предикторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий;

- выявление патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах белков саркомера (*MYBPC3*, *TTN*, укорачивающих белок титин) и сочетания генетических вариантов, ассоциированных с наиболее тяжелым течением некомпактной кардиомиопатии и установление их связи с прогнозом заболевания;

- определение независимых предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (желудочковые тахикардии, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения) при различных формах некомпактной кардиомиопатии: наличие исходной хронической сердечной недостаточности II функционального класса, желудочковой экстрасистолы более 500 в сутки при изолированном фенотипе и снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка на каждый 1% при изолированном и дилатационном фенотипах некомпактной кардиомиопатии;

- установление количественных ($n=3$) и качественных (увеличение объема фиброза миокарда левого желудочка $>30\%$, $p=0,048$, наличие синкопе, $p < 0,001$, и неустойчивой желудочковой тахикардии, $p=0,021$) характеристик предикторов высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти при некомпактной кардиомиопатии, позволяющих обосновать необходимую лечебную тактику;

- доказательство значимости новых предикторов риска в прогрессировании хронической сердечной недостаточности при некомпактной кардиомиопатии в виде увеличения индекса сферичности левого желудочка $>0,5$, $p=0,003$ по результатам магнитно-резонансной томографии сердца и снижения глобальной продольной деформации миокарда $<10\%$, $p=0,007$ по данным 2D Speckle tracking;

- разработку алгоритма диагностики вероятности развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, многофакторных моделей для определения групп высокого риска жизнеугрожающих аритмий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с целью совершенствования методов диагностики и своевременного лечения для улучшения прогноза жизни.

Профессор 2-й кафедры
внутренних болезней УО «БГМУ»,
доктор медицинских наук профессор



Е.Л.Трисветова

