

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
учреждения образования

«Гродненский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук,
профессор



С.Б.Вольф

13 декабря 2023 г.

ОТЗЫВ

оппонирующей организации учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» на диссертационное исследование Курушко Татьяны Валентиновны «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология, отрасли - медицинские науки.

В соответствии с п. 42 главы 5 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), п.п. 38, 44, 45 «Положения о совете по защите диссертаций», утвержденного Постановлением ВАК Республики Беларусь от 22.02.2005 №19 (с изменениями и дополнениями), приказом ректора учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» № 550 от 7.12.2023, на основании решения Совета Д 03.08.01 по защите диссертаций при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» проведено научное собрание сотрудников 1-й кафедры внутренних болезней, 2-й кафедры внутренних болезней, пропедевтики внутренних болезней, общей врачебной практики и поликлинической терапии, «Гродненского государственного медицинского университета» 13 декабря 2023 года (протокол № 14) по обсуждению диссертационной работы Курушко Татьяны Валентиновны «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов» по специальности 14.01.05 - кардиология. Диссертационная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-

практический центр «Кардиология» под научным руководством Булгака Александра Григорьевича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента НАН Беларуси, профессора кафедры кардиологии и ревматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Председатель научного собрания: Шишко Виталий Иосифович, заведующий 2-й кафедрой внутренних учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент.

Эксперт по диссертации: Снежицкий Виктор Александрович, профессор 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси.

Секретарь научного собрания: Гольшко В.С., доцент 1-й кафедры внутренних болезней, кандидат медицинских наук учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Заслушан доклад Т.В.Курушко, содержащий основные результаты исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы. Выступил эксперт по диссертации В.А. Снежицкий, профессор 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, в докладе которого были изложены нижеперечисленные положения.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Курушко Татьяны Валентиновны «Дилатационная кардиомиопатия: клиничко-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 РНПЦ «Кардиология».

Вклад соискателя в разработку научной проблемы с оценкой его значимости

Целью диссертационного исследования Курушко Т.В. было определение клинико-гемодинамических и генетических факторов развития неблагоприятных клинических исходов дилатационной кардиомиопатии и разработка многофакторной модели прогноза заболевания.

Курушко Т.В. проведено комплексное клинико-инструментальное и молекулярно-генетическое исследование, а также одноцентровое 5-летнее проспективное наблюдение 256 пациентов с дилатационной кардиомиопатией, с использованием современных методов научных исследований и статистической обработки данных. Генетические исследования выполнены в рамках государственных научных программ в институте генетики и цитологии НАН Беларуси. Подобных исследований по проблеме дилатационной кардиомиопатии в РБ ранее не было.

Соискателем впервые изучены структурно-функциональные и генетические маркеры семейной и спорадической формы ДКМП, установлен уровень распространения наследственных форм заболевания среди пациентов с идиопатической ДКМП.

Автор установил, что каскадный семейный скрининг и генетическое тестирование в совокупной когорте идиопатической ДКМП позволяют повысить выявляемость семейных форм заболевания от 2,3% до 31,6%. В ходе исследования выявлены прогностические различия между семейной и спорадической ДКМП с более низкой бессобытийной выживаемостью пациентов с семейной формой заболевания.

В селективной когорте пациентов с ДКМП проживающих в РБ, соискателем 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 критериев комбинированной конечной точки, в сравнении с общей когортой ДКМП, TTN-генотипом, другими генотипами и ген-негативными пациентами.

Выявлены независимые факторы наличия патогенного генотипа у пациентов с ДКМП, на основе которых создана 100-балльная шкала в качестве инструмента отбора пациентов с высокой ожидаемой вероятностью положительного результата генотипирования.

В результате сопоставления параметров ЭКГ и генотипов установлены специфические ЭКГ-признаки LMNA генотипа: снижение среднего значения амплитуды зубца P во II стандартном отведении и амплитуды зубца R в одном из 12 ЭКГ отведений, увеличение длительности интервала P-R с

выявлением отрицательной корреляции низкоамплитудных зубцов P и R ЭКГ с распространенностью миокардиального фиброза по данным МРТ.

По результатам комплексного 5-летнего проспективного наблюдения пациентов с дилатационной кардиомиопатией автором диссертационного исследования определены пять независимых факторов риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у генотипированных пациентов с ДКМП: наличие мутации гена LMNA, диастолическая дисфункция ЛЖ, значимая митральная регургитация, значительно сниженная глобальная продольная сократимость ЛЖ, нарушение АВ проведения.

В ходе выполнения работы установлено, что факторами, ассоциированными с быстрым прогрессированием СН у пациентов с ДКМП, являются: нарушение сократительной функции правого желудочка, значимая митральная регургитация и диастолическая дисфункция левого желудочка по данным эхокардиографии, увеличение амплитуды зубца P и снижение амплитуды зубца R по данным ЭКГ.

По данным многофакторного анализа установлено, что патологическое значение показателя микровольтной альтернации зубца T, снижение значения индекса торможения сердечного ритма, расширение комплекса QRS, снижение амплитуды зубца P, патологическое количество желудочковой эктопии по данным суточного мониторирования ЭКГ являются независимыми факторами развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖТА) у пациентов с ДКМП.

На основе полученных данных соискателем разработаны многофакторные модели прогноза и калькуляторы, позволяющие определить вероятность развития желудочковых тахикардий и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП. Создан алгоритм стратификации риска, позволяющий оптимизировать выбор метода профилактики и стратегию лечения при ДКМП.

По материалам исследования автором 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), министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь, что подтверждено 10 актами внедрения.

Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук

Диссертационная работа Курушко Т.В. посвящена исследованию клинико-гемодинамических и генетических факторов развития неблагоприятных исходов дилатационной кардиомиопатии. Соискатель в результате проведенной работы достигла поставленной цели исследования, а полученные научные результаты обладают новизной и практической значимостью.

А именно:

- результаты получены на достаточном клиническом материале (исследуемая когорта состояла из 256 пациентов: возраст $46,02 \pm 12,9$ лет, из них 207 (81%) мужчин; 49 (19%) женщин, ФК НУНА 2 (1; 3), ФВ ЛЖ $28,2 \pm 10,5\%$, период наблюдения составил 59 (42; 71) месяцев, из них в группу для молекулярно-генетического исследования включили 124 неродственных пациента), включавшем клиническую характеристику, данные генетических и визуализирующих методов исследования;
- обработка данных проведена современными статистическими методами;
- получено доказательство, что в селективной выборке пациентов ДКМП в белорусской популяции доля пациентов с семейной формой заболевания составляет 31,6% в когорте идиопатической ДКМП. Каскадный семейный скрининг и генетическое тестирование в совокупной когорте спорадической формы ДКМП позволил повысить выявляемость наследственных форм ДКМП от 2,34% до 31,6%.
- установлено, что пациенты с семейной формой ДКМП имеют ранний дебют заболевания (Me (25%; 75%): 33 года (25; 43) против 43 года (34; 48), $p=0,0001$), более молодой возраст возникновения ФП (Me (25%; 75%): 39 лет (28; 47) против 45 лет (36; 52), $p=0,0031$) и более низкую 5-летнюю бессобытийную выживаемостью в сравнении со спорадической ДКМП;
- выявлены независимые клинические предикторы наследственной формы ДКМП: семейный анамнез ДКМП или ВСС, скелетная миопатия, низкий вольтаж ЭКГ и/или патологический Q зубец в отведениях от конечностей (и/или отведения V5-V6) и атриовентрикулярная блокада II–III степени. На основании этих факторов разработана шкала отбора пациентов с высокой вероятностью положительного результата генотипирования, которая является инструментом для диагностики наследственных форм ДКМП;
- показана значительная генетическая гетерогенность пациентов с ДКМП в изучаемой селективной выборке

(идентифицированы патогенные мутации в 35 генах). В спектре обнаруженных генетических вариантов доминировали мутации в генах белков саркомера (38,7%), генах, кодирующих белки ядерной мембраны – ламины А/С (18,8%), генах цитоскелетных и транспортных белков ионных каналов 23,7%, (по 12,5% и 11,2%, соответственно);

- установлено, что у пациентов с ДКМП в селективной когорте белорусской популяции LMNA генотип ассоциирован с ЖТА, нарушением АВ-проведения, потребностью в имплантации СРТ/СРТ-Д и ИКД-устройств, наличием семейного анамнеза кардиомиопатии и/или ВСС и является независимым фактором риска летального исхода от всех кардиальных причин. Носители LMNA мутаций отличаются самой низкой бессобытийной выживаемостью (13,3%) с высоким уровнем (86,7%) достижения критериев конечной точки (летальные исходы от всех кардиальных причин) в сравнении с общей когортой ДКМП, TTN генотипом, другими генотипами и ген-негативными пациентами;

- доказано, что независимыми факторами риска достижения комбинированной конечной точки у пациентов с ДКМП являются: мутации в гене LMNA, диастолическая дисфункция ($E/e' > 11$ ед.), $MP \geq 3,0$ степени, снижение глобальной продольной сократительной функции ЛЖ ($GS LV \leq 7,0$) и АВ-блокада 2–3 степени;

- установлено, что высокой точностью прогнозирования риска развития быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП обладают следующие ЭКГ маркеры в сочетании с эхокардиографическими данными: амплитуда зубца Р $\geq 2,0$ мм, амплитуда зубца R ≤ 10 мм, $MP \geq 3,0$ степени, КДО ПЖ > 73 мл, ФИП ПЖ $\leq 28\%$, $E/e' \geq 11$ ед. Независимыми факторами возникновения ЖТА событий являются ЭКГ-критерии: ширина комплекса QRS ≥ 140 мс, амплитуда зубца Р $\leq 2,0$ мм, среднее значение показателя МАТВ ≥ 32 мКВ, количество ЖЭС ≥ 1000 /сут., индекс торможения сердечного ритма (DC) $\leq 7,1$ мс.;

- разработанные многофакторные модели прогноза (калькуляторы риска) и алгоритм риск-стратификации, позволяют определить вероятность развития ЖТА событий (чувствительность – 73%, специфичность – 71%) и быстро прогрессирующей СН (чувствительность – 78%, специфичность – 71%) у пациентов с ДКМП, а созданный алгоритм риск-стратификации – оптимизировать выбор метода первичной профилактики ВСС и стратегию лечения.

Практическая значимость работы заключается во внедрении в клиническую практику методов прогнозирования развития неблагоприятных

исходов у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Полученные в процессе выполнения диссертационной работы новые научные результаты и основанные на них практические рекомендации позволят повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с ДКМП.

Результаты исследования внедрены в Республики Беларусь: «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», «Городская клиническая больница № 2 г. Минска», «Гродненский областной клинический кардиологический центр», «Гомельский областной клинический кардиологический центр», «Брестский областной клинический кардиологический диспансер», что подтверждено 10 актами внедрения.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует

Диссертационная работа Курушко Т.В. является самостоятельно выполненным научным трудом, по структуре, объему, новизне и практической значимости полученных результатов отвечающим требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Использованные методы исследования и статистической обработки полученных данных соответствуют поставленным задачам и цели диссертационной работы.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны. Основные научные положения проведенного исследования имеют достаточный уровень апробации и опубликованности в открытой печати. Следует отметить высокий уровень научных конференций и конгрессов, на которых соискатель докладывала результаты своей работы. Автор опубликовал полученные в результате исследования данные в 62 научных работах, из них: из них 21 статья в научных журналах, рекомендуемых ВАК, 16 из которых – за рубежом; 38 работ в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов (30 из них – за рубежом), 2 - инструкции по применению.

Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к оформлению диссертационных исследований. Диссертация написана в общепринятом стиле, материал изложен логично, корректно, последовательно. Автореферат отражает основные положения работы. Доклад соискателя, уровень ответов на поставленные вопросы, свидетельствуют о его научной зрелости, умении логично обосновывать обсуждаемые научные факты и положения. Четко сформулированная цель и поставленные задачи диссертационной работы, объем и комплексный характер проведенных исследований с применением современных

диагностических методов, проведенная на должном уровне статистическая обработка полученных данных, их анализ и корректная интерпретация, внедрение в практическое здравоохранение новых методов, разработанных на основе полученных научных результатов, опубликование в отечественных и зарубежных научных изданиях свидетельствуют о высокой научной квалификации Курушко Татьяны Валентиновны и ее соответствии ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Конкретные рекомендации по возможному использованию результатов и выводов диссертации

При экспертной оценке установлено, что диссертационное исследование содержит результаты, которые могут найти прямое практическое применение в работе учреждений здравоохранения: в специализированных кардиологических центрах и диспансерах, областных и республиканских больницах, в учебном процессе в медицинских университетах.

А именно:

- при установлении диагноза ДКМП для выявления семейных форм заболевания необходимо проводить каскадный семейный скрининг;
- для оценки риска развития ВСС/ЖТА и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП рекомендовано использовать калькуляторы, позволяющие автоматически производить расчет рисков;
- разработанный автором персонифицированный алгоритм риск-стратификации пациентов с ДКМП следует использовать для индивидуализированного подхода к ведению пациентов не только в условиях специализированных стационаров, но и в амбулаторно-поликлинической практике.

Замечания по диссертационной работе

В процессе рецензирования возникли следующие замечания:

1. Имеются отдельные стилистически неточные выражения.

В целом, отмеченные замечания не носят принципиального характера, не ставят под сомнение научно-методический уровень ее выполнения и не отражаются на общей положительной оценке научной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании материалов, изложенных выше, можно заключить, что диссертация Курушко Татьяны Валентиновны «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук - это самостоятельное, законченное квалификационное научное исследование. Оно содержит новые, научно обоснованные результаты, использование которых обеспечивает решение важных проблем в кардиологии – прогнозирования течения заболевания, выявление пациентов высокого риска развития быстро прогрессирующей СН и ЖТА, диагностику семейных форм заболевания, отбора кандидатов для генетического тестирования.

По своей новизне и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно пунктам 20,21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь»(Указ Президента Республики Беларусь № 560 от 17 ноября 2004 г. с изменениями и дополнениями согласно Указу Президента Республики Беларусь № 190 от 02 июня 2022 г.) и может быть представлена к публичной защите.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология в соответствии с требованиями пунктов 20, 21 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) может быть присуждена за:

1. установление в ходе исследования селективной выборки пациентов с ДКМП, проживающих в Республике Беларусь, структурно-функциональных и генетических маркеров семейной и спорадической форм ДКМП, уровня распространенности наследственной формы заболевания, выявление прогностических различий между семейной и спорадической формами ДКМП со значимо более низкой выживаемостью пациентов с семейной формой заболевания;

2. установление в селективной выборке пациентов с ДКМП, проживающих в Республике Беларусь спектра патогенных генетических вариантов, ассоциированных с семейной и спорадической формами ДКМП, определение взаимосвязи патогенных мутаций в гене LMNA с тяжелым клиническим течением заболевания и риском летального исхода от всех кардиальных причин;

3. определение комплекса клинических, инструментальных и генетических предикторов, ассоциированных с развитием быстро прогрессирующей СН и угрожающих жизни желудочковых аритмий у пациентов с ДКМП, разработку на их основе многофакторных моделей прогноза и калькуляторов;

4. создание алгоритма стратификации риска, позволяющего оптимизировать выбор метода профилактики и стратегию лечения.

Отзыв на диссертационную работу Курушко Татьяны Валентиновны «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов» составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя и проекта отзыва, подготовленного экспертом, и утвержден на научном межкафедральном собрании сотрудников 1-ой кафедры внутренних болезней, 2-ой кафедры внутренних болезней, кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», состоявшемся 13 декабря 2023 г. на основании приказа ректора УО «Гродненский государственный медицинский университет» № 550 от 07.12.2023 г., протокол собрания № 14 от 13.12.2023 г.

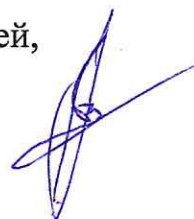
На научном собрании присутствовало 27 человек, в том числе 24, имеющих ученую степень, из них:

- доктора медицинских наук - 2
- кандидаты медицинских наук – 22.

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва. В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень.

Результаты голосования: «за» - 24, «против» - «нет», «воздержались» - «нет».

Председатель научного собрания,
заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней,
кандидат медицинских наук, доцент



В.И. Шишко

Эксперт,
профессор 1-й кафедры внутренних болезней,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси



В.А. Снежицкий

Секретарь научного собрания,
доцент 1-й кафедры внутренних болезней,
кандидат медицинских наук



В.С. Гольшко

Подпись *Шишко В.И., Снежицкого В.А., Гольшко В.С.* заверяю
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
«13» 12 2023
Е.А. Лесикова