

## ОТЗЫВ

научного руководителя, доктора медицинских наук, члена-корреспондента НАН Беларуси, профессора кафедры кардиологии и ревматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Булгака А. Г. на диссертационную работу Курушко Т. В. **«Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

По современным представлениям дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание генетической и негенетической этиологии, приводящее к систолической дисфункции и дилатации левого желудочка (ЛЖ), необъяснимое аномальными условиями нагрузки или ишемической болезнью сердца. Актуальность исследования патологии обусловлена ее возрастающей распространенностью, крайней гетерогенностью этиологии, значительным полиморфизмом клинических проявлений, отсутствием единых подходов к риск-стратификации, неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью несмотря на современные возможности медицины. В 10–19% ДКМП является основным этиологическим фактором внезапной сердечной смерти (ВСС), занимая 2-е место после ишемической болезни сердца в структуре причин сердечной недостаточности (СН). В настоящее время особое внимание уделяется раскрытию патогенетических механизмов, изучению влияния генетических факторов на развитие, течение и прогноз заболевания, поиску дополнительных предикторов неблагоприятных исходов, диагностике доклинических стадий с целью раннего прогнозирования клинических исходов, принятия мер эффективной профилактики и выбора оптимальных методов лечения; продолжается работа над созданием многопараметрических моделей прогнозирования течения заболевания и его исходов.

Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования – определить клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных клинических исходов дилатационной кардиомиопатии и разработать многофакторные модели прогноза заболевания.

В результате проведенного исследования дисертантом впервые изучены структурно-функциональные и генетические маркеры семейной и спорадической формы ДКМП, установлен уровень распространения наследственных форм заболевания среди пациентов с идиопатической ДКМП, продемонстрирована роль каскадного семейного скрининга и генетического тестирования в выявляемости семейных форм заболевания.

Курушко Т.В. совместно с научными сотрудниками Института генетики и цитологии НАН Беларуси 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, в сравнении с общей когортой ДКМП, TTN-генотипом, другими генотипами и ген-негативными пациентами.

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

Определены независимые факторы риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у генотипированных пациентов с ДКМП: наличие мутации гена LMNA, диастолическая дисфункция ЛЖ, значимая митральная регургитация (MP), значительно сниженная глобальная продольная сократимость ЛЖ, нарушение АВ проведения.

Впервые доказано, что предикторами, ассоциированными с развитием быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП, являются: нарушение сократительной функции правого желудочка, значимая митральная регургитация и диастолическая дисфункция ЛЖ по данным эхокардиографии (Эхо-КГ), увеличение амплитуды зубца P и снижение амплитуды зубца R по данным ЭКГ. Показано, 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 (патент № ВУ 20759).

Разработаны многофакторные модели прогноза и калькуляторы, позволяющие определить вероятность развития ЖТА событий и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП. Создан алгоритм риск-стратификации, позволяющий оптимизировать выбор метода профилактики и стратегию лечения при ДКМП.

При выполнении работы Курушко Т.В. проявила себя самостоятельным, творческим исследователем, способным грамотно сформулировать научную гипотезу и на высоком методическом уровне решить поставленные задачи. Автором выполнен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, определены цели, задачи и объект исследования, предмет и

методы исследования, разработана индивидуальная карта пациента, сформированы группы наблюдения, проведена клиническая работа с пациентами. Самостоятельно выполнены инструментальные методы исследования: электрокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, спировелоэргометрическая проба с последующей интерпретацией полученных данных; осуществлён забор биологического материала (буккальные клетки) для генетического исследования. Статистическая обработка полученного материала проводилась с консультативно-методической помощью ведущего научного сотрудника лаборатории медицинских информационных технологий к.м.н. Т. Г. Вайханской и старшего научного сотрудника лаборатории медицинских информационных технологий О.П. Мельниковой. Диссертационная работа Курушко Т.В. является самостоятельным научным исследованием на актуальную тему современной кардиологии, связанную с прогнозированием и первичной профилактикой таких неблагоприятных событий и исходов у пациентов с ДКМП, как внезапная сердечная смерть, развитие ЖТА и быстро прогрессирующей СН. Разработанные многофакторные модели прогноза (калькуляторы риска) и алгоритм риск-стратификации, позволяют определить вероятность развития ЖТА событий и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП, а созданный алгоритм риск-стратификации – оптимизировать выбор метода первичной профилактики ВСС и стратегию лечения не только в условиях специализированных стационаров, но и в амбулаторно-поликлинической практике, что свидетельствует о практической значимости работы. Соискатель Курушко Т. В. в процессе выполнения диссертационной работы сформировалась как грамотный научный сотрудник и заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук за:

1. определение структурно-функциональных и генетических маркеров семейной и спорадической форм ДКМП, уровня распространенности наследственной формы заболевания в когорте пациентов с идиопатической ДКМП, выявление прогностических различий между семейной и спорадической формами ДКМП со значимо более низкой бессобытийной выживаемостью пациентов с семейной формой заболевания;

2. верификацию 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 комбинации факторов риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у генотипированных пациентов с ДКМП;

4. выявление новых предикторов, ассоциированных с развитием быстро прогрессирующей СН и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у пациентов с ДКМП;

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

6. создание алгоритма риск-стратификации, позволяющего оптимизировать выбор метода профилактики и стратегию лечения.

Научный руководитель д. м. н., профессор,  
член-корреспондент НАН Беларуси

*А.Г. Булгак*  
А.Г. Булгак

