

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента,
заведующего кафедрой внутренних болезней №3 с курсом
функциональной диагностики учреждения образования «Гомельский
государственный медицинский университет» Саливончика Дмитрия
Павловича на диссертацию 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**

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

Диссертационная работа Курушко Татьяны Валентиновны «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 РНПЦ «Кардиология».

Актуальность темы диссертации

По современным представлениям дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) рассматривается как заболевание генетической и негенетической этиологии, приводящее к систолической дисфункции и дилатации левого желудочка (ЛЖ), необъяснимое аномальными условиями нагрузки или ишемической болезнью сердца. ДКМП является интегральным финальным фенотипом гетерогенной группы заболеваний сердца с множественной этиологией и сложным патогенезом.

ДКМП отличается крайне гетерогенной этиологией, значительным полиморфизмом клинических проявлений (от отсутствия симптомов до синдрома тяжелой сердечной недостаточности (СН) или внезапной сердечной смерти (ВСС) даже у ранее асимптомных лиц, затрудняющим диагностику, особенно на ранних этапах, отсутствием единых подходов к риск-стратификации, плохим прогнозом и высокой летальностью, несмотря на возможности современной медицины. В настоящее время изучается влияние генетических факторов на развитие и течение ДКМП, определение патогенетических механизмов развития заболевания и оценку их влияния на течение и прогноз. Структуру осложненного течения ДКМП определяют 2 основные причины: внезапная сердечная смерть (ВСС) и прогрессирующая

хроническая сердечная недостаточность (ХСН), рефрактерная к лечению. Это определяет необходимость разработки современных методик стратификации риска неблагоприятных кардиальных событий, фатальных исходов и поиска, доступных в клинической практике, прогностических предикторов развития неблагоприятных исходов на основе современных технологий.

Диагностика ДКМП основывается на результатах эхокардиографического метода визуализации сердца и метода магнитно-резонансной томографии. Для подтверждения диагноза необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование. Благодаря достижениям технологии секвенирования, в настоящее время известно более 100 генов-кандидатов развития ДКМП, что свидетельствует о трудности генетической верификации заболевания.

В течение последних лет выполнено множество исследований, направленных на изучение значимости предикторов, способных улучшить современный подход к стратификации риска ВСС и прогрессирующей СН. Однако «идеальный» предиктор с подтверждением валидации все еще не найден, продолжаются исследования многопараметрических подходов и способов прогнозирования исходов и течения заболевания. Актуальным является проведение исследований, направленных на своевременную диагностику ДКМП с высоким риском развития осложнений, усовершенствование системы стратификации риска ВСС и разработку эффективных мер по её профилактике.

Таким образом, создание индивидуализированного профиля заболевания пациента с оценкой клинико-диагностических и молекулярно-генетических факторов, с определением суммарного уровня индивидуального риска неблагоприятных исходов является актуальной задачей современной кардиологии, решение которой позволит оптимизировать метод профилактики и стратегию лечения.

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

Соискателем выполнено одноцентровое проспективное пятилетнее исследование белорусской когорты пациентов с ДКМП, включавшей 256 человек (207 (81%) мужчин и 49 (19%) женщин) в возрасте $46,02 \pm 12,9$ лет. 124 неродственным пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование.

Комплексное обследование включало рутинные и современные диагностические методы: эхокардиографический, суточное мониторирование ЭКГ, 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 современными биостатистическими методами, позволили обосновать новизну диссертационной работы и положений, выносимых на защиту.

Соискателем установлен уровень распространения наследственных форм заболевания среди пациентов с идиопатической ДКМП. Доказана роль каскадного семейного скрининга и генетического тестирования в выявляемости семейных форм заболевания. Определены прогностические различия между семейной и спорадической ДКМП с более низкой бессобытийной выживаемостью пациентов с семейной формой заболевания.

Исследователем впервые определён спектр патогенных генетических вариантов, связанных 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.

Доказано, что семейный анамнез ДКМП, скелетная миопатия, низкий вольтаж ЭКГ в отведениях от конечностей и атриовентрикулярная блокада II–III ст. являются независимыми факторами наличия патогенного генотипа у пациентов с ДКМП. Созданная 100-балльная шкала является инструментом отбора пациентов с высокой ожидаемой вероятностью положительного результата генотипирования.

Соискателем установлено, что наличие мутации гена LMNA, диастолической дисфункции ЛЖ, значимой митральной регургитации (МР), сниженной глобальной продольной сократимости ЛЖ, нарушение АВ проведения являются независимыми факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у генотипированных пациентов с ДКМП.

Впервые доказано, что предикторами, ассоциированными с развитием быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП, являются: нарушение сократительной функции правого желудочка (ПЖ), значимая МР и диастолическая дисфункция ЛЖ по данным эхокардиографии (Эхо-КГ), увеличение амплитуды зубца Р и снижение амплитуды зубца R по данным ЭКГ. Показано, что патологическое значение показателя микровольтной альтернации зубца Т, снижение значения индекса торможения сердечного

ритма (DC), расширение комплекса QRS, снижение амплитуды зубца R, патологическое количество желудочковой эктопии по данным суточного мониторирования (СМ) ЭКГ являются независимыми факторами развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий (ЖТА) у пациентов с ДКМП. На основании полученных данных соискателем были разработаны многофакторные модели прогноза и калькуляторы, позволяющие определить вероятность развития ЖТА событий и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП, а созданный на их базе алгоритм риск-стратификации, позволяет оптимизировать выбор метода профилактики и стратегию лечения при ДКМП. Таким образом, полученные результаты исследования 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 рекомендации, сформулированных в диссертации

Исследования в диссертационной работе Курушко Т.В. выполнены на достаточном объеме выборки пациентов с дилатационной кардиомиопатией: семейная форма заболевания выявлена у 81 пациента, из них 44 с генетически детерминированной формой заболевания, 37 без генетической составляющей, также в исследование включены 175 пациентов с идиопатической ДКМП, из них 153 с генетически не детерминированной формой и 22 пациента с выявленными патогенными мутациями de novo.

Всем пациентам проведен анамнестический и генеалогический (при семейных формах) скрининг, выполнено физикальное обследование, тест 6-минутной ходьбы, инструментальные исследования: 5-минутная регистрация ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, кардиопульмональный тест, эхокардиографическое исследование с определением конечно-диастолического размера (КДД), конечно-систолического размера (КСД), конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО), фракции выброса (ФВ) левого и правого желудочков (ЛЖ, ПЖ), показателя GLS ЛЖ, размеров левого и правого предсердий (ЛП, ПП), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу, наличия диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, фракции изменения площади правого желудочка (ФИП), амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Выполнены лабораторные анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровней мочевины, креатинина, сывороточного железа, трансферрина, ферритина, электролитов, уровней креатинфосфокиназы (КФК), N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). 124 пациентам проведен

генетический скрининг образцов буккальных клеток с помощью молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов. По показаниям осуществлялось КАГ (с целью исключения ишемической этиологии заболевания) и МРТ исследование сердца с контрастированием (для оценки объема фиброзного поражения миокарда, структуры и функции миокарда, с целью дифференциальной диагностики синдромных фенотипов).

Близиких родственников пациентов обследовали согласно алгоритму диагностического обследования, принятому рабочей группой ESC по заболеваниям миокарда и перикарда. Асимптомные родственники первой линии родства с носительством каузального семейного генотипа обследовались 1 раз в 1–2 года в 10–20 лет и 1 раз в 2–3 года после 20-летнего возраста с последующей реклассификацией.

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.). Параметрические показатели, имеющие нормальное распределение, представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Непараметрические количественные показатели представлены медианой и квартилями в виде $Me (LQ; UQ)$. Качественные показатели описаны абсолютными значениями и долями в процентах (абс., %). Сравнение 2 групп проводили с помощью критерия Пирсона и критерия Манна – Уитни, сравнение количественных показателей в 3 группах с помощью критерия Крускала – Уоллиса. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплан – Майера, определялась 5-летняя кумулятивная вероятность дожития с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводили на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Для создания прогностических моделей использовали логистический регрессионный анализ, ROC-анализ с построением ROC-кривых. Уровень статистической значимости оценивался при $p < 0,05$.

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

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.

Полученные научные результаты обладают новизной и практической значимостью.

В диссертационной работе Курушко Т.В. впервые установлена доля пациентов с семейной формой заболевания в когорте идиопатической ДКМП, определен вклад каскадного семейного скрининга и генетическое тестирование в совокупной когорте спорадической формы ДКМП в выявляемости наследственных форм заболевания.

Дисертантом доказано, что пациенты с семейной формой ДКМП имеют ранний дебют заболевания (Me (25%; 75%): 33 года (25; 43) против 43 года (34; 48), более молодой возраст возникновения ФП (Me (25%; 75%): 39 лет (28; 47) против 45 лет (36; 52) и более низкую 5-летнюю бессобытийную выживаемостью в сравнении со спорадической ДКМП.

Установлены 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 ст., на основании которых была создана шкала отбора пациентов с высокой ожидаемой вероятностью положительного результата генотипирования, являющаяся инструментом для диагностики наследственных форм ДКМП.

Впервые доказана значительная генетическая гетерогенность белорусской группы пациентов с ДКМП, с идентификацией патогенных мутаций 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%.

Соискателем Курушко Т.В. установлено, что LMNA генотип ассоциирован с ЖТА событиями, 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 конечной точки (летальные исходы от всех

кардиальных причин) в сравнении с общей когортой ДКМП, TTN генотипом, другими генотипами и ген-негативными пациентами.

Доказано, что 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 являются независимыми факторами риска достижения комбинированной конечной точки у пациентов с ДКМП.

Определены новые маркеры развития быстро прогрессирующей СН и возникновения ЖТА у пациентов с ДКМП, на основании которых были разработаны многофакторные модели прогноза (калькуляторы риска) и создан алгоритм риск-стратификации, позволяющий определить вероятность развития ЖТА событий (чувствительность – 73%, специфичность – 71%) и быстро прогрессирующей СН (чувствительность – 78%, специфичность – 71%) у пациентов с ДКМП и 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 ДКМП. Полученные в процессе выполнения диссертационной работы новые научные результаты и основанные на них практические рекомендации позволят повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с ДКМП. 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 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.

Опубликованность результатов диссертационного исследования в научной печати

По теме диссертации опубликовано 62 печатные работы: 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). 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)

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа изложена на 154 страницах на русском языке, включает введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу описания материала и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, рекомендации по практическому использованию результатов, библиографический список (147 использованных источников), 62 публикации автора, 2 инструкции по применению и приложения (А, Б).

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 кандидата медицинских наук

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 опубликованы в открытой печати.

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, опубликованность 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.

Замечания

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

Заключение

Диссертационная работа Курушко Татьяны Валентиновны «Дилатационная кардиомиопатия: клинико-гемодинамические и генетические факторы развития неблагоприятных исходов» 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 Курушко Т.В. может быть присуждена за:

- определение структурно-функциональных и генетических маркеров семейной и спорадической форм ДКМП, установление уровня распространенности наследственных форм заболевания в когорте пациентов с идиопатической ДКМП, выявление прогностических различий между семейной и спорадической ДКМП;
- верификацию спектра патогенных генетических вариантов, ассоциированных с семейной и спорадической формами ДКМП, определение связи наличия патогенных мутаций в гене LMNA с тяжелым клиническим течением заболевания и риском летального исхода от всех кардиальных причин;

- определение независимых факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у генотипированных пациентов с ДКМП: наличие мутации гена LMNA, диастолической дисфункции, значимой митральной регургитации, значительно сниженной глобальной продольной сократимости ЛЖ, нарушение АВ проведения;
- выявление новых предикторов, ассоциированных с развитием быстро прогрессирующей СН и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий у пациентов с ДКМП;
- разработку многофакторных моделей прогноза, онлайн калькуляторов, позволяющих определить вероятность развития жизнеугрожающих тахикардических событий и быстро прогрессирующей СН у пациентов с ДКМП;
- создание алгоритма риск-стратификации, позволяющего оптимизировать выбор метода профилактики и стратегию лечения.

Заведующий кафедрой внутренних болезней № 3
с курсом функциональной диагностики
УО «Гомельский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент
12.12.2023г.

Д.П.Саливончик



Подпись Саливончика Д.П. удостоверяю,
инспектор отдела кадров УО «ГомГМУ»