

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
учреждения образования

«Гродненский государственный
медицинский университет»,

д.м.н., профессор

С.Б. Вольф

февраля 2023 г.



ОТЗЫВ

оппонирующей организации учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» на диссертационное исследование Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии», 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» № 72 от 15.02.2023, 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, «Гродненский государственный медицинский университет» 28 февраля 2023 года (протокол № 3) по обсуждению диссертационной работы Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» специальности 14.01.05 – кардиология. Диссертационная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» под научным руководством Комиссаровой Светланы Михайловны, доктора медицинских наук, доцента, главного научного сотрудника лаборатории хронической сердечной недостаточности государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр

«Кардиология».

Председатель научного собрания: Якубова Людмила Валерьевна, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор.

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: Кежун Людмила Васильевна, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент.

Заслушан доклад Н.М. Ринейской, 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 Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» соответствует специальности 14.01.05 – кардиология и отрасли – медицинские науки

Научный вклад соискателя в разработку научной проблемы с оценкой его значимости

Целью диссертационного исследования Ринейской Н.М. было разработать многофакторные модели для прогнозирования неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии.

Ринейской Н.М. проведено комплексное исследование (клинико-инструментальное, молекулярно-генетическое) и 3-летнее проспективное наблюдение 216 пациентов с некомпактной кардиомиопатией и 41 – с повышенной трабекулярностью, 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 некомпактной кардиомиопатии в РБ ранее не было.

Соискателем впервые в селективной когорте белорусских пациентов с некомпактной кардиомиопатией выявлены ассоциации генетических вариантов с клинико-функциональными характеристиками.

Автор установила независимые предикторы риска развития неблагоприятных кардиальных событий и разработала многофакторные модели прогноза при изолированном и дилатационном фенотипе некомпактной кардиомиопатии.

Соискателем по результатам комплексного изучения клинико-инструментальных, молекулярно-генетических показателей и 3-летнего проспективного наблюдения пациентов с некомпактной кардиомиопатией впервые определены особенности клинического течения, факторы риска неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с различными формами некомпактной кардиомиопатии. Установлены также дополнительные факторы риска внезапной сердечной смерти на основе визуализирующих методов исследований у пациентов с некомпактной кардиомиопатией и предикторы прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с дилатационным фенотипом некомпактной кардиомиопатии.

На основе полученных данных разработаны многофакторные модели для прогнозирования развития неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с различными формами некомпактной кардиомиопатии.

По материалам исследования Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению.

Полученные в процессе выполнения диссертационной работы новые научные результаты и основанные на них практические рекомендации позволят повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с НКМП.

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

Диссертационная работа Ринейской Н.М. посвящена исследованию особенностей течения редкого генетически детерминированного заболевания – некомпактной кардиомиопатии. Соискатель в результате проведенной работы достигла поставленной цели исследования, научные результаты обладают новизной и представляющие значительную практическую значимость.

А именно:

- результаты получены на достаточном клиническом материале (216 пациентов, 140 мужчин и 76 женщин в возрасте 18-72 лет с некомпактной кардиомиопатией и 41 человек группы сравнения с повышенной

трабекулярностью миокарда левого желудочка), включающие клиническую характеристику, данные генетических исследований и визуализационных методик, пациентов с различными типами некомпактной кардиомиопатии. Проведены статистическая обработка данных современными методами для построения моделей прогноза.

- получено доказательство генетической и клинической гетерогенности некомпактной кардиомиопатии в селективной когорте пациентов белорусской популяции с выявлением патогенных и, вероятно, патогенных мутаций генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *ACTC1*, *LMNA*, *KCNH2*, *PLN*, *KCNQ1*, ряд из которых ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

- определены факторы повышающие риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при изолированной форме (хроническая сердечная недостаточность II функционального класса в 2,4 раза, желудочковая экстрасистолия >500 в сутки в 2 раза, снижение фракции выброса левого желудочка на каждый 1% – на 5%, снижение глобальной продольной деформации левого желудочка на каждый 1% – на 8%) и дилатационном типе некомпактной кардиомиопатии (снижение фракции выброса левого желудочка на каждый 1% – на 14%, снижение глобальной продольной деформации левого желудочка на каждый 1% – на 11%);

- установлена прогностическая значимость увеличения объема фиброза миокарда левого желудочка >30% по данным МРТ сердца, наличия синкопальных состояний и неустойчивой желудочковой тахикардии в определении высокого риска развития угрожающих жизни аритмий и внезапной сердечной смерти при некомпактной кардиомиопатии, позволяющих обосновать необходимые профилактические вмешательства;

- предложены дополнительные предикторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности при некомпактной кардиомиопатии в виде увеличения индекса сферичности левого желудочка >0,5, по результатам магнитно-резонансной томографии сердца и снижения глобальной продольной деформации миокарда <10%, по данным 2D Speckle tracking;

- разработан алгоритм диагностики и многофакторные модели вероятности развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, номограммы и онлайн-калькулятор для определения групп пациентов высокого риска угрожающих жизни аритмий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Практическая значимость работы заключается во внедрении в клиническую практику методов диагностики некомпактной кардиомиопатии и прогнозирования внезапной сердечной смерти у пациентов с некомпактной кардиомиопатией.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику работы ГУ «РНПЦ «Кардиология», в учебный процесс УО «БГМУ», что подтверждается 6 актами внедрения.

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

Диссертационная работа Ринейской Н.М. 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 методы 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. Следует отметить очень высокий уровень научных конференций и конгрессов, на которых соискатель докладывала результаты своей работы. Автор опубликовал полученные в результате исследования данные в 36 научных работах, из них: 10 статей в рецензируемых научных журналах, из них 1 – в единоличном авторстве; 24 – в материалах конференций в виде тезисов докладов, 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, опубликованность в отечественных и зарубежных научных изданиях свидетельствуют о высокой научной квалификации Ринейской Надежды Михайловны 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. Возможно также применение полученных результатов в учебном процессе в медицинских университетах.

Для прогнозирования неблагоприятных сердечно сосудистых событий автором предложены возможности магнитно-резонансной томографии сердца (индекс сферичности левого желудочка, процент фиброза миокарда) и ультразвуковой диагностики в режиме 2D Speckle tracking (снижение GLS < 10%).

Для стратификации риска неблагоприятных событий у пациентов с некомпактной кардиомиопатией автором предложено использование номограммы и он-лайн калькулятора.

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 **РИНЕЙСКОЙ НАДЕЖДЫ МИХАЙЛОВНЫ «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – это самостоятельное, законченное квалификационное научное исследование. Оно содержит новые, научно обоснованные результаты, использование которых обеспечивает решение важной проблемы в кардиологии – прогнозирования течения заболевания пациентов с различными фенотипами некомпактной кардиомиопатии. 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:

- комплексное изучение клинических, инструментальных и генетических особенностей различных фенотипов некомпактной кардиомиопатии в селективной когорте пациентов белорусской популяции полученные на достаточном клиническом материале (216 пациентов с некомпактной кардиомиопатией и 41 человек группы сравнения с повышенной трабекулярностью миокарда левого желудочка);

- доказательство по результатам проспективного трехлетнего наблюдения пациентов с различными фенотипами некомпактной кардиомиопатии в селективной когорте пациентов белорусской популяции различий в прогнозе в зависимости от вида выявленных мутаций (патогенных и, вероятно патогенных) в генах *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, *ACTC1*, *LMNA*, *KCNH2*, *PLN*, *KCNQ*;

- определение признаков, повышающих риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от фенотипа некомпактной кардиомиопатии: при изолированной форме (хроническая сердечная недостаточность II функционального класса - в 2,4 раза, желудочковая экстрасистолия >500 в сутки - в 2 раза, снижение фракции выброса левого желудочка на каждый 1% - на 5%, снижение глобальной продольной деформации левого желудочка на каждый 1% - на 8%); при дилатационном фенотипе некомпактной кардиомиопатии (снижение фракции выброса левого желудочка на каждый 1% - на 14%, снижение глобальной продольной деформации левого желудочка на каждый 1% - на 11%);

- доказательство прогностической значимости увеличения объема фиброза миокарда левого желудочка >30% по данным МРТ сердца, наличия синкопальных состояний и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии для оценки высокого риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти при некомпактной кардиомиопатии, позволяющих обосновать необходимую лечебную тактику;

- установление новых предикторов, вносящих наибольший вклад в развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности при некомпактной кардиомиопатии (увеличение индекса сферичности левого желудочка >0,5 при магнитно-резонансной томографии сердца и снижение глобальной продольной деформации миокарда <10% при 2D Speckle tracking);

- разработку многофакторных моделей определения вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и на их основе

алгоритма, номограммы и онлайн-калькулятора для определения групп высокого риска угрожающих жизни аритмий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с целью совершенствования методов диагностики и своевременного лечения для улучшения прогноза жизни.

Отзыв на диссертационную работу Ринейской Надежды Михайловны «Прогнозирование неблагоприятного течения различных клинических форм некомпактной кардиомиопатии» 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 28 февраля 2023 г. на основании приказа ректора УО «Гродненский государственный медицинский университет» № 72 от 15.02.2023 г., протокол собрания № 3 от 28.02.2023 г.

На научном собрании присутствовало 26 человек, в том числе 24, имеющих ученую степень, из них:

- доктора медицинских наук – 3;
- кандидаты медицинских наук – 21.

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,
заведующая кафедрой общей врачебной практики
и поликлинической терапии,
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Якубова

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

В.А. Снежицкий

Секретарь научного собрания,
доцент кафедры общей врачебной практики и
поликлинической терапии,
кандидат медицинских наук, доцент

Л.В. Кежун

Подпись
Л.В. Якубовой
В.А. Снежицкого
Л.В. Кежуна
заверяю
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

С.В. Захарчук
«28» 02 2023 г.