

Отзыв
официального оппонента доктора медицинских наук
Каплуновой Веры Юрьевны
на диссертацию Поляковой Анжелики Александровны
«Особенности клинического течения и генетические детерминанты
гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности: 14.01.05 - кардиология

Актуальность темы

Актуальность темы диссертации очевидна, так как идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным генетическим заболеванием сердца во всех возрастных группах. Встречаемость ГКМП составляет 0,2 % популяции (1:500). Наибольшее количество публикаций посвящено изучению особенностей клинического течения идиопатической ГКМП в молодом и среднем возрасте, при этом пациенты пожилого возраста охарактеризованы недостаточно.

Хорошо известно, что нередки случаи дебюта идиопатической ГКМП или прогрессии заболевания в пожилом возрасте. При этом возрастает и встречаемость сопутствующих заболеваний, в частности артериальной гипертензии. В настоящее время большинством специалистов признается одновременное существование идиопатической ГКМП и артериальной гипертензии, однако, важен тщательный отбор пациентов по диагностическим критериям ГКМП.

Гипертрофическая кардиомиопатия – заболевание, которое характеризуется гипертрофией ЛЖ, развивающейся в отсутствие заболеваний, приводящих к гипертрофии миокарда. Клинически ГКМП обычно диагностируется при толщине стенки ЛЖ ≥ 15 мм. В представленной работе автором в случае наличия у пациентов с идиопатической ГКМП сопутствующей патологии в виде ожирения и/или артериальной гипертензии для постановки диагноза ГКМП необходимо было присутствие ≥ 1 из следующих критериев: дебют артериальной гипертензии после установления

диагноза ГКМП или несоответствие между выраженной гипертрофией ЛЖ (максимальная толщина стенок более 20 мм) и недавно возникшей легкой и умеренной артериальной гипертензией, семейный анамнез ГКМП или ВСС в молодом и среднем возрасте у родственников первой линии родства, наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ, сочетание с гипертрофией правого желудочка, верхушечная ГКМП. Кроме того, были исключены фенокопии ГКМП с применением соответствующего расширенного протокола обследования.

В настоящей работе описаны особенности клинического течения заболевания, представлены гендерные отличия идиопатической ГКМП в пожилом возрасте.

Использование новейших разработок в области геномных исследований, таких как секвенирование нового поколения, позволило расширить наши представления о спектре генетических вариантов, ответственных за развитие ГКМП у пациентов пожилого возраста, отличающемся от ранее известных генетических дефектов, вызывающих ГКМП у пациентов молодого и среднего возраста. Показано, что дебют гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте обусловлен генетическими вариантами в генах, кодирующих выработку не только белков саркомера, но и белков Z-диска, цитоскелета и ионных каналов.

Идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия является заболеванием с крайне гетерогенными фенотипическими проявлениями. В связи с этим особую значимость приобретает изучение вклада не только генетических детерминант, ответственных за развитие заболевания, но и полиморфных вариантов генов-модификаторов, а также факторов кардиометаболического риска в особенности клинической картины заболевания и ремоделирования сердца.

Результаты многих исследований свидетельствуют, что на клиническое течение ГКМП оказывают влияние гены-модификаторы сердечно-сосудистой системы, такие как ассоциация полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатико-адреналовой системы, NO-синтазы,

системы эндотелинов и свертывающей системы крови. Были предприняты попытки исследования влияния этих полиморфизмов на формирование клинического варианта течения ГКМП и поиска ассоциаций с развитием неблагоприятных вариантов. В представленной работе изучен вклад полиморфных вариантов генов MADD (белок домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы), находящегося в кластере с геном, кодирующим выработку белка саркомера — миозин-связывающего белка С, и MYH7 (бета тяжелые цепи миозина) в ремоделирование сердца у пациентов как с идиопатической ГКМП, так и с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска. Исследование полиморфных вариантов в гене MADD проведено в единственной работе зарубежных коллег на когорте пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска. Сравнительный анализ ассоциации генотипов и аллелей с гипертрофией миокарда различного генеза, как при идиопатической ГКМП, так и при ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, проведен в данной диссертационной работе впервые. Интересно наблюдение о вкладе полиморфных вариантов в интронных регионах гена альфа — галактозидазы А в развитие внесердечных проявлений у женщин с идиопатической ГКМП в разных возрастных группах.

В данном исследовании изучено влияние не только генетических факторов, но и потенциально-модифицируемых факторов кардиометаболического риска на фенотипическую гетерогенность у пациентов с идиопатической ГКМП пожилого возраста.

Хорошо известно, что ожирение является установленным фактором сердечно — сосудистого риска, способствующим развитию ГЛЖ в популяции в целом. В проведенном исследовании показано, что ожирение ассоциировано с изменениями внутрисердечной гемодинамики, структурными изменениями миокарда, а именно увеличением толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия и конечно-

диастолического размера левого желудочка, у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте.

Следует отметить, что под термином гипертрофической кардиомиопатии понимают как идиопатическую гипертрофическую кардиомиопатию, так и ее фенокопии. Несомненным достоинством является часть работы, посвященная фенокопиям ГКМП, которые протекают под «маской» ГКМП и являются проявлением болезней инфильтрации, накопления и замещения, которые, как показала практика последних лет, не редко дебютируют в группе пациентов среднего и пожилого возраста.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, изложенные автором в диссертационной работе, результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации.

Достоверность определяется достаточным количеством клинического материала: в работу включен 321 пациент с ГКМП: 279 пациентов с идиопатической ГКМП и 42 пациента с фенокопиями ГКМП.

У пациентов проведено комплексное клиническое обследование, ряд инструментальных исследований: электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография и другие по показаниям, современное генетическое исследование, включая секвенирование нового поколения, расширенное обследование для диагностики / исключения фенокопий ГКМП. Основную группу составил 131 пациент пожилого возраста, группы сравнения для анализа особенностей клинического течения заболевания представлены 86 пациентами с идиопатической ГКМП среднего возраста и 62 пациентами молодого возраста. Большое значение уделено сопоставлению клинико- инструментальных данных у наблюдаемых групп

больных в сочетании с исследованием изучаемых генетических маркеров ГКМП, что делает результаты достоверными, доказывает актуальность и необходимость исследования.

Для проведения исследования влияния генов-модификаторов в генах MADD и MYH7 выделена группа, состоящая из 154 пациентов с идиопатической ГКМП пожилого и среднего возраста, группы сравнения составили - 103 пациент с ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, и 288 здоровых доноров. Для проведения дорогостоящего метода — секвенирования нового поколения отобраны 17 пациентов с идиопатической ГКМП, подвергшихся хирургической или нехирургической редукции МЖП, имеющих обструктивную форму ГКМП, верхушечную форму ГКМП или неблагоприятное ремоделирование миокарда в виде развития дилатационной фазы ГКМП.

Полученный материал обработан с применением необходимых методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать выводы и практические рекомендации.

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах. По результатам работы опубликованы 11 статей, из них 10 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 33 тезиса как в российских (25), так и в зарубежных (8) сборниках трудов научных конференций.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что у пациентов с манифестацией клинических проявлений в пожилом возрасте применение секвенирования нового поколения позволило обнаружить генетические варианты в генах, кодирующих выработку не только белков саркомера, но и белков Z-диска, цитоскелета и ионных каналов.

Исследование также посвящено изучению ассоциации генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы с гипертрофией миокарда различного генеза, как при идиопатической ГКМП, так и при ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением. Была показана ассоциация генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы с гипертрофией миокарда у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте, а также ассоциация аллеля Т полиморфного варианта rs2290149 и генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs10838692 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы с гипертрофией миокарда у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, в среднем и пожилом возрасте.

Было определено, что у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте чаще, чем в группе контроля и у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением, встречается одновременное носительство генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы.

Отдельное внимание уделено выявлению ассоциации полиморфных вариантов в интронных регионах в гене альфа-галактозидазы А с ангиокератомами и акропарестезиями у женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией.

Практическая значимость проведенного исследования

Практическое значение диссертационной работы заключается в том, что автором установлена высокая частота отдельных компонентов метаболического синдрома у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте, что нацеливает на необходимость

своевременно осуществлять профилактику потенциально модифицируемых факторов кардиометаболического риска, выявлять их у родственников пациентов с молодого возраста и своевременно проводить коррекцию этих показателей. Кроме того, доказано, что ожирение ассоциировано с изменением ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте в виде увеличения толщины задней стенки левого желудочка. Ожирение приводит к большей встречаемости симметричной формы гипертрофии левого желудочка и создает дополнительные сложности в дифференциальной диагностике с фенокопиями гипертрофической кардиомиопатии. В работе также отмечена высокая частота фенокопий гипертрофической кардиомиопатии, которые представлены транстиретиновым амилоидозом наследственного и ненаследственного типов, AL-амилоидозом.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Поляковой А.А. построена в традиционном стиле, изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 173 источника, из них 7 - отечественных и 166 - зарубежных. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 13 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы, внедрение результатов работы.

В первой главе «Обзор литературы» представлены литературные данные об особенностях клинического течения и гендерных отличиях при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте, отражен вклад факторов кардиометаболического риска в клиническую картину при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии, представлен спектр описанных генетических причин, ответственных за

дебют ГКМП в разных возрастных группах. Особое внимание уделено влиянию полиморфных вариантов генов — модификаторов на особенности клинического течения и ремоделирование сердца при ГКМП, дано описание фенокопий ГКМП.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена методической части. В главе приведены сведения о примененных методах исследования: клинических, лабораторных, инструментальных (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, МРТ сердца — по показаниям, нагрузочные тесты, коронароангиография — при необходимости), и генетических (секвенирование нового поколения, определение генетических вариантов в гене TTR и GLA, полиморфных вариантов в гене MADD и MYH7), что позволяет получить полное представление о характере проведенного исследования, объективности и достоверности представленных результатов.

В третьей главе «Результаты исследования» представлен сравнительный анализ клинических и инструментальных данных у пациентов с идиопатической ГКМП с дебютом в разных возрастных группах. Отдельный раздел посвящен сходствам и различиям клинического течения и ремоделирования сердца у мужчин и женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте. Описаны генетические детерминанты, ответственные за дебют или прогрессию ГКМП в пожилом возрасте, выявленные при применении секвенирования нового поколения. Также были проанализированы изменения внутрисердечной гемодинамики под влиянием потенциально модифицируемого фактора кардиометаболического риска — ожирения и немодифицируемых полиморфных вариантов генов-модификаторов — MADD и MYH7. В отдельном разделе оценивались внесердечные проявления у пациентов с полиморфными вариантами в гене альфа-галактозидазы A.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» проводится сравнительный анализ полученных автором данных с представленными в современной литературе по данной тематике.

Выводы диссертации, вытекают из основных результатов большой, комплексной и разноплановой работы, коррелируют с положениями, выносимым на защиту и поставленными задачами.

Практические рекомендации могут быть использованы в повседневной врачебной практике.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и в практическую работу отделения кардиологии клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Таким образом, подводя итог анализу диссертационной работы, необходимо отметить ее целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую ценность.

В качестве замечания следует отметить, что при емком смысловом значении, выводы требуют более лаконичной, компактной и корректной формулировки. Замечания по работе не имеют принципиального значения, не влияют на результаты и практическую значимость работы.

В ходе изучения диссертационной работы А.А. Поляковой возник вопрос: по детальной структуре вариантов обструкции у наблюдаемых пациентов пожилого возраста, влиянию факторов кардиометаболического

риска на вариант обструкции, возможности развития правожелудочковой обструкции у данной группы пациентов.

Заключение

Диссертация Поляковой Анжелики Александровны на тему «Особенности клинического течения и генетические детерминанты гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Гудковой А.Я., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – поиска генетических детерминант, изучение влияния полиморфных вариантов генов-модификаторов и факторов кардиометаболического риска на особенности клинического течения и ремоделирования сердца у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Поляковой Анжелики Александровны соответствует требованиям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

доцент кафедры госпитальной
терапии №1 лечебного факультета

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет)

Доктор медицинских наук

(14.01.05- кардиология)



(Handwritten signature) В.Ю.Каплунова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, г. Москва, ул.Трубецкая, д. 8

Тел.: 8 (495) 609-14-00

E-mail: www.rektorat@sechenov.ru

Подпись доктора медицинских наук Каплуновой Веры Юрьевны,
«заверяю»

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет),

доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская

О.Н. Воскресенская

16.10.18г.