

Отзыв
официального оппонента доктора медицинских наук
Болдуевой Светланы Афанасьевны
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 диссертационной работы

Согласно современным представлениям гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным генетическим заболеванием сердца. Вместе с тем, данная кардиомиопатия по праву является одним из самых противоречивых заболеваний, отличаясь выраженной гетерогенностью клинических, морфологических, генетических характеристик.

В настоящее время принято выделять 2 основные группы ГКМП: идиопатическую ГКМП (до 90%-95% всех случаев) и фенокопии ГКМП. Наиболее часто причиной идиопатической ГКМП у пациентов молодого и среднего возраста являются генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков саркомера: бета-тяжелых цепей миозина и миозин-связывающего белка С (до 70% - 75% всех случаев). Имеются лишь единичные работы в зарубежной литературе, показывающие различный спектр генетических вариантов, ответственных за дебют ГКМП в пожилом возрасте. В России подобные исследования не проводились. Примерами фенокопий ГКМП, фенотипически не отличимых от идиопатической ГКМП, являются: болезнь Андерсена-Фабри, болезнь Данон, а также преимущественное поражение сердца при AL – амилоидозе и наследственной и ненаследственной формах транстиретинового амилоидоза. Соотношение идиопатической ГКМП и фенокопий ГКМП, а также этиологическая структура фенокопий ГКМП в пожилом возрасте также мало исследованы.

Хорошо известно, что возраст пациента на момент манифестации клинических проявлений является важной детерминантой выраженности гипертрофии миокарда, тяжести течения и частоты летальных исходов при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии. При этом особенности клинического течения заболевания в группе пациентов пожилого возраста в настоящее время являются наименее изученными.

Гетерогенность фенотипических проявлений у пациентов с ГКМП, даже среди членов одной семьи, имеющих одинаковый генетический вариант, предполагает поиск других детерминант, которые могут вносить вклад в выраженность гипертрофии миокарда, ремоделирование сердца и прогрессию симптомов заболевания. Обсуждается

возможная роль генов модификаторов, метаболических нарушений и факторов окружающей среды в качестве возможного объяснения отсутствия корреляций между генотипом и фенотипом. Однако, их влияние на клиническую картину идиопатической ГКМП в группе пожилых пациентов практически не охарактеризовано.

Всё вышесказанное определило актуальность диссертационной работы Поляковой А.А.

Научная новизна полученных результатов

Применение технологии секвенирования нового поколения позволило выявить новые генетические варианты в генах, кодирующих выработку не только белков саркомера, но и белков Z-диска, цитоскелета и ионных каналов, которые ассоциированы с дебютом и прогрессией гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте.

Автором впервые изучено влияние полиморфных вариантов гена-модификатора, кодирующего выработку белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы (MADD), расположенного в кластере с геном, кодирующим выработку миозин-связывающего белка С, на особенности клинического течения идиопатической ГКМП в пожилом возрасте. Кроме того, что представляется исключительно важным, проведен сравнительный анализ ассоциации генотипов и аллелей с гипертрофией миокарда в группах пациентов с идиопатической ГКМП и с ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением. Так, доказана 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. Были получены данные, что одновременное носительство генотипа ТТ и аллеля Т полиморфных вариантов rs10838692 и rs2290149 гена белка домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы чаще выявляется у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в среднем и пожилом возрасте, чем в группе контроля и у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением.

Впервые установлена ассоциация полиморфных вариантов в интронных регионах в гене альфа-галактозидазы А с внесердечными проявлениями у женщин с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией.

Практическая значимость результатов исследования

Полученные автором данные значимы как для науки, так и для практической деятельности.

Автором показана высокая распространенность потенциально модифицируемых факторов кардиометаболического риска у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте, а также обоснована целесообразность их раннего выявления и своевременной коррекции.

У пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте продемонстрирована ассоциация ожирения с увеличением толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия и конечно-диастолического размера левого желудочка, что требует динамического наблюдения и соответствующего лечения.

Представляется очень важным, что у пациентов пожилого возраста установлена высокая частота фенокопий гипертрофической кардиомиопатии, которые представлены транстиретиновым амилоидозом наследственного и ненаследственного типов, AL-амилоидозом, что нацеливает на персонифицированный подход к каждому пациенту и применение дополнительных методов исследования.

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

Достоверность результатов диссертационной работы Поляковой А.А. определяется продуманным дизайном исследования, достаточным объемом клинического материала: так, исследование было построено на большой выборке пациентов (321 пациент). Для решения поставленной цели и задач автор использовала широкий спектр современных методов исследования, соответствующих методическому уровню изучения генетических заболеваний сердца. В исследовании имелась контрольная группа пациентов.

С целью получения достоверных результатов были применены все необходимые методы статистического анализа, что позволило автору сформулировать аргументированные выводы и обдуманые практические рекомендации.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Поляковой А.А. представляет собой однотомный труд, изложенный на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Форма и способ изложения материала соответствуют требованиям к научным работам. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 173 источника, из них 7 - отечественных и 166 - зарубежных.

В разделе **введение** автор исчерпывающе обосновывает актуальность проблемы, четко формулирует цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы полностью освещает современные представления об идиопатической ГКМП. Первая глава написана на основе глубокого анализа значительного количества литературных источников по изучаемой проблеме. Так, представлены сведения об особенностях клинического течения идиопатической гипертрофической кардиомиопатии, описаны имеющиеся данные по гендерным отличиям пациентов, отражены генетические дефекты, ответственные за дебют и прогрессию ГКМП в пожилом возрасте, обсуждается роль факторов кардиометаболического риска и полиморфных вариантов генов — модификаторов в клиническом течении и их влияние на ремоделирование сердца у пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией. Продемонстрированы наиболее распространенные фенотипы ГГКМП.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, даны критерии включения и исключения, уточнены диагностические критерии для дифференциальной диагностики идиопатической ГКМП и ГЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией и ожирением. Подробно описаны все методики, которые были выполнены в работе.

В главе «Результаты исследования» представлены данные об особенностях клинической картины идиопатической ГКМП в пожилом возрасте. Для сравнения взяты группы пациентов с дебютом идиопатической ГКМП в молодом и среднем возрасте. Проанализированы сходства и различия клинического течения, показателей ремоделирования сердца и внутрисердечной гемодинамики у мужчин и женщин с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте. У пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией в пожилом возрасте выявлена большая частота факторов кардиометаболического риска (артериальная гипертензия, ожирение/избыточная масса тела, сахарный диабет и дислипидемия). Обнаружены особенности

ремоделирования сердца под влиянием ожирения. Продемонстрированы генетические варианты, выявленные при применении секвенирования нового поколения у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте, которые соответствуют различным категориям на основании последних рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики от 2015 года. В отдельном разделе показана ассоциация генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов-модификаторов — MADD и MYH7 (бета тяжелые цепи миозина) с наличием гипертрофии миокарда различного генеза. Установлена ассоциация полиморфных вариантов в интронных регионах гена альфа-галактозидазы A с внесердечными проявлениями у женщин с идиопатической ГКМП.

В финале каждого раздела результатов исследования автор представляет краткое резюме, содержащее убедительные выводы.

В главе «Обсуждение результатов» автором проведен подробный анализ полученных данных, которые сопоставляются с имеющимися на эту тему научными сведениями. Материал изложен логично и приводит к выводам диссертации. Автор предстает как сформировавшийся научный исследователь и опытный клиницист.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, объективны, научно обоснованы, вытекают из содержания исследования и соответствуют поставленным целям и задачам.

Список литературы объемный и составлен по библиографическим правилам.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Автореферат соответствует современным требованиям и отражает все необходимые разделы выполненной работы.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 10 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 3 тезиса как в российских (25), так и в зарубежных (8) сборниках трудов научных конференций. Основные результаты диссертационной работы представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

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

им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, а также могут быть востребованы другими кардиологическими отделениями и вузами страны.

Таким образом, изучение фактического материала диссертации показало, что исследование проведено адекватными методами, полученные данные достоверны, их объем, качество и способы статистической обработки достаточны для решения поставленных задач.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по автореферату и диссертации нет. Обращает на себя внимание большое количество выводов диссертации. Однако, все они соответствуют поставленным задачам научного исследования и скорее даже свидетельствуют о теоретической и практической ценности работы.

В порядке научной дискуссии хотелось бы задать автору исследования следующие вопросы:

1. С помощью технологии секвенирования нового поколения у пациентов с идиопатической ГКМП в пожилом возрасте Вами выявлены генетические варианты в генах, кодирующих выработку белков саркомера, Z-диска, цитоскелета и ионных каналов, имеющие вероятно патогенное, вероятно доброкачественное и неопределенное значения. Какова значимость этих данных в клинической практике?
2. В зарубежной литературе крайне редки публикации, описывающие влияние полиморфных вариантов в гене, кодирующем белок домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы, на особенности клинического течения у пациентов с гипертрофией левого желудочка, обусловленной факторами кардиометаболического риска. Чем обусловлен выбор изучения данного гена в группе пациентов с идиопатической ГКМП?

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 – выявление генетических причин идиопатической ГКМП, гендерных отличий, вклада факторов кардиометаболического риска и генов модификаторов в особенности клинического течения заболевания и ремоделирования сердца в пожилом возрасте.

