

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу Фетисовой Светланы Григорьевны «Особенности клинического течения и генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом до 1 года», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность изучения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в детском возрасте обусловлена ее достаточно высокой распространенностью - данная патология является одним из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний сердца, с манифестацией, как правило, в детском возрасте, значительной вариабельностью клинической картины – от бессимптомных форм до вариантов со злокачественными аритмиями и тяжелой сердечной недостаточностью (СН) и, безусловно, высокой частотой внезапной сердечной смерти (ВСС). Особую клиническую значимость представляет вариант ГКМП с дебютом на первом году жизни, который нередко носит синдромальный характер или ассоциирован с нейромышечными, метаболическими генетически-детерминированными заболеваниями и характеризуется тяжёлым течением и высокой летальностью в сравнении с формами с более поздней манифестацией.

Поэтому крайне востребованным является анализ имеющегося опыта наблюдения подобных пациентов в одном Федеральном центре, с изучением этиологии формирования ГКМП, причин смерти, специфичных для различных форм заболевания, а также закономерностей развития осложнений, что, без сомнения, создаст основу для разработки персонализированных подходов к терапии и профилактике. Вместе с тем, современные исследования ГКМП имеют ряд существенных ограничений: недостаточная доступность молекулярно-генетического тестирования, отсутствие единых критериев диагностики и дифференциальной диагностики фенотипов заболевания, а также слабая изученность фенотипических ассоциаций для пациентов раннего возраста, что критически важно не только для оценки прогноза и стратификации риска, но и для выбора тактики ведения пациентов. Именно это и обуславливает актуальность темы диссертационного исследования Фетисовой Светланы Григорьевны, поставившей целью изучить клинические, молекулярно-генетические и гемодинамические особенности ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни для разработки программы ранней диагностики и плана наблюдения.

Научная новизна исследования и значимость полученных результатов для фундаментальной науки и практической медицины заключается в том, что автором впервые проведено комплексное научное исследование, посвященное системному анализу клинических, генетических и гемодинамических особенностей ГКМП у детей с дебютом заболевания на 1 году жизни с целью разработки эффективных программ ранней диагностики и совершенствования стратегий динамического наблюдения, что имеет особое значение для данной группы пациентов.

Отмечена высокая частота встречаемости синдромальных форм заболевания, а именно РАСопатий и врождённых нарушений метаболизма. Установлены факторы, связанные с неблагоприятным течением заболевания и прогнозом, к которым относятся этиология, степень гипертрофии левого желудочка, класс сердечной недостаточности,

уровень тропонина I и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Фетисова С.Г. в своём исследовании впервые представила клинические особенности и патогенетические аспекты заболевания у пациентов с мутациями в генах, отвечающих за структуру цитоскелета и Z-дисков, что расширяет понимание генетической основы ГКМП у детей с манифестацией заболевания на 1 году жизни. Более того, впервые выявлены потенциально причинные роли мутаций в генах, которые ранее не имели ассоциации с ГКМП (например, RBO4), что подчеркивает необходимость пересмотра роли генов в развитии гипертрофии миокарда. Для ГКМП с дебютом на первом году жизни характерной особенностью является внутриутробная манифестация заболевания (более трети пациентов при саркомерной и РАС-ассоциированной формах ГКМП).

Особую ценность исследования составляет детальная характеристика клинических особенностей и вариантов течения ГКМП в зависимости от этиологического фактора. Так, в ходе исследования выявлены возможные диагностические «красные флаги», которые позволяют предположить этиологию ГКМП еще до результатов молекулярно-генетического исследования. Например, гиперферментемия и преобладание бивентрикулярной симметричной формы ГКМП типичны для врождённых нарушений метаболизма, а сопутствующие пороки клапанов сердца (стеноз клапана лёгочной артерии и аномалии митрального клапана) - для РАСопатий.

Исследование выявило, что основной причиной смертности у детей с ГКМП в раннем возрасте является прогрессирование СН. ВСС имела место только при саркомерной ГКМП и возникала при достижении детьми подросткового возраста. Особое внимание уделено автором группам пациентов с ГКМП высокого риска по развитию кардиальных осложнений. Так у детей с врождёнными нарушениями метаболизма и РАСопатиями неблагоприятные события развиваются значительно раньше, что требует своевременного вмешательства и интенсивного наблюдения. Автором выделен критический период для группы РАСопатий, врожденных нарушений метаболизма - первые 2 года жизни.

Несомненную практическую значимость имеет предложенный Фетисовой С.Г. подробный алгоритм диагностики причины гипертрофии миокарда у младенцев. Разработанная шкала оценки риска неблагоприятного течения в группе детей с дебютом ГКМП на 1 году жизни представляет несомненный научно-практический интерес и должна быть использована специалистами на амбулаторном и стационарных этапах оказания медицинской помощи, поскольку установление этиологии ГКМП на ранних этапах развития заболевания позволит своевременно стратифицировать маленьких пациентов и в полной мере реализовать персонифицированный подход к лечению.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации обеспечиваются высоким методическим уровнем диссертационного исследования, комплексным подходом к его проведению, достаточно четко разработанной стратегией исследования, использованием современных диагностических и аналитических инструментов, а также соответствием международным этическим и научным стандартам. Выбор темы и методологии исследования обоснован тщательным изучением научной литературы по теме исследования, акцентом на опыт зарубежных авторов и имеющиеся международные рекомендации, что подчёркивает актуальность научной проблемы и анализ автором максимально широкого спектра мнений

по рассматриваемой проблеме. Диссертационная работа представляет результаты комбинированного (ретроспективного и проспективного) одноцентрового неинтервенционного исследования.

Одним из достоинств исследования стало применение молекулярно-генетического анализа у всех пациентов, включенных в исследование, что позволило детально охарактеризовать этиологическую структуру ГКМП с дебютом на первом году жизни, кроме того, для всех пациентов в выборке применялась единая схема обследования с использованием лабораторных и инструментальных исследований. При сравнении показателей толщины миокарда использовались интегральные показатели (стандартные отклонения), а не абсолютные, что позволило учесть разницу и в возрасте, и в антропометрических показателях, что очень важно для исследований в педиатрии.

Основные положения диссертации основаны на достаточном объеме клинико-лабораторных данных, полученных в ходе обследования 68 пациентов с ГКМП, дебютировавшей до 1 года жизни, использовании современных методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам, а также корректно проведенным комплексным статистическим анализом. Статистическая обработка данных проводилась с учётом характера распределения переменных. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера с построением кривых выживаемости. Расчёт мощности статистических критериев и обоснование размера выборки позволили минимизировать риск ошибок первого и второго рода, что подтверждает достоверность и обоснованность полученных результатов.

Публикации по теме диссертации. По итогам научной работы опубликовано 7 полнотекстовых статей в рецензируемых отечественных и международных изданиях. Из них 4 статьи размещены в журналах, включённых в «Перечень...» ВАК Минобрнауки РФ, одна - в журнале, индексирующемся международной базой Scopus, что свидетельствует о высокой научной значимости проведённого исследования.

Апробация работы и личный вклад автора. Результаты диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Всероссийских и международных научных конференциях, съездах и конгрессах. Личный вклад Фетисовой С.Г. заключался в самостоятельной разработке дизайна исследования, анализе научной литературы, а также в подборе и обследовании пациентов с ГКМП, манифестирующей в первый год жизни. Автор лично осуществлял сбор, статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных, подготовил публикации по теме работы, текст диссертации и автореферата.

Характеристика структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Фетисовой С.Г. выполнена на 172 страницах машинописного текста и включает следующие структурные элементы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Текст диссертации дополнен 24 таблицами и 30 рисунками, 2 описания клинических случаев. Библиографический список содержит 187 источников.

Во введении представлены следующие разделы: обоснование актуальности темы, постановка цели и задач исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. Также сформулированы основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения о внедрении полученных результатов в клиническую практику.

Первая глава содержит подробный анализ известных данных о ГКМП при дебюте в первом году жизни, имеет чёткую структуру, каждый подраздел имеет законченный смысл.

Во второй главе описана методологическая база исследования, представлен дизайн и использованные методы. Чётко указаны критерии включения и исключения, хронология этапов исследования, перечень использованных методик обследования, подходы к статистической обработке данных.

Третья глава содержит подробный анализ полученных данных. На основании молекулярно-генетического анализа были выделены этиологические групп. Приведена детальная характеристика клинических особенностей ГКМП в каждой этиологической группе. Проведён сравнительный анализ для выявления типичных признаков заболевания в зависимости от результата генетического обследования. Осуществлен анализ влияния различных факторов на течение и прогноз ГКМП с ранним дебютом.

В главе «Обсуждение результатов» Фетисова С.Г. подводит итог проведённого исследования, завершает анализ собственных данных и демонстрирует их сопоставление с современными научными сведениями, представленными в отечественной и зарубежной литературе. Итогом диссертационной работы стали выводы и практические рекомендации. Для удобства и наглядности алгоритм введения детей с ГКМП при дебюте на первом году жизни представлен блок-схемой.

Выводы и практические рекомендации обоснованы представленными данными, логически связаны с результатами исследования и не вызывают возражений. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа.

Содержание диссертационной работы соответствует теме исследования. Работа выполнена и оформлена в полном соответствии с требованиями, установленными ВАК РФ для диссертаций, представляемых на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат соответствует установленным требованиям, полно отражает содержание диссертации и раскрывает ключевые положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний по основным положениям и оформлению диссертации не возникло. В работе встречаются единичные стилистические, синтаксические и орфографические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации.

В качестве дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Какие именно кардиальные и системные особенности позволяют заподозрить этиологию гипертрофии миокарда у пациентов с фенокопиями (РАСопатии, врожденные нарушения метаболизма)?
2. Дети с какими ВПС исключались из исследования и была ли исключена вторичная артериальная гипертензия (прежде всего вазо-ренальная) как причина формирования гипертрофии миокарда у Ваших больных?
3. Какую классификацию СН вы использовали в работе?
4. Насколько корректна, по Вашему мнению, оценка длительности интервала QTc у пациентов с гипертрофией миокарда и феноменом WPW?
5. Чем Вы объясняете более высокую представленность жалоб у пациентов с обструктивной формой ГКМП?

Личную подпись
Кашкарова Н. А. заверяю:
Учёный секретарь учёного совета
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
"Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарёва"
Кашкова Е. А.
д. 28. 11.2019 г.