

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Басаргиной Елены Николаевны на диссертационную 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 темы диссертационного исследования

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - одна из наиболее распространенных форм кардиомиопатии (КМП). Показатель годовой заболеваемости ГКМП среди детского населения приблизительно составляет 4,7 на 1 000 000, при этом самая высокая заболеваемость отмечена у детей первого года жизни - 30 случаев на 1 000 000. Согласно данным регистра саркомерной кардиомиопатии человека (SHaRe) до 60% случаев ГКМП у детей обусловлены патогенными вариантами в саркомерных генах.

Однако, распространенность ГКМП с дебютом в раннем возрасте, более, чем у половины пациентов, связана с другой этиологией – нарушением обмена гликогена, митохондриальными болезнями, RAS-патиями и другие. Гипертрофия миокарда с дебютом на первом году жизни ассоциируется с тяжелым течением заболевания и высокой смертностью.

Остаются нерешенными вопросы дифференциальной диагностики и оптимизации подходов к стратификации риска неблагоприятного течения заболевания. Выявление генетических причин гипертрофии миокарда у детей раннего возраста служит ключом к ранней диагностике редких заболеваний, своевременному и адекватному лечению. Важным представляется анализ фенотип-генотипических корреляций, что позволяет более точно определить прогноз и тактику ведения пациентов с гипертрофией миокарда.

Таким образом, настоящее исследование, основанное на комплексном соматическом обследовании и современных методах молекулярно-генетической диагностики, является безусловно актуальным и вносит

существенный вклад в понимание особенностей течения и прогноза ГКМП у пациентов с дебютом заболевания на первом году жизни. Работа Фетисовой С.Г. представляет интерес для практикующих врачей на амбулаторном и стационарных этапах оказания медицинской помощи.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Фетисовой С.Г. проведён комплексный анализ клинических, лабораторно-инструментальных и этиологических особенностей ГКМП у детей с дебютом заболевания на первом году жизни.

Показана высокая частота встречаемости мутаций в генах саркомерных белков, а также синдромальных форм ГКМП. Установлена потенциальная патогенная роль для генов ROBO4, KMT2D и RYR2, что не отмечено в ранее опубликованных работах.

Фетисовой С.Г. предложен и обоснован алгоритм дифференциальной диагностики, основанный на сочетании анамнестических, клинических, лабораторных, эхокардиографических и генетических данных.

Выявлены типичные маркёры отдельных синдромальных форм ГКМП, так, для более чем половины пациентов (60%) с нарушением в RAS-MAPK сигнальном пути характерны особенности строения митрального клапана, для врожденных нарушений метаболизма отмечена экстремальная гипертрофия задней стенки левого желудочка ($z\text{-score} > 10$), высокое значение биохимических маркеров.

Определены факторы риска неблагоприятного течения ГКМП на первом году жизни, такие как, гипертрофия правого желудочка, уровень NT-proBNP > 3000 пг/мл и тропонина I $> 0,03$ нг/мл, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса.

Значимость полученных результатов для фундаментальной науки и практической медицины

Теоретическая значимость данной диссертационной работы заключается в расширении представлений об этиологии и клиническом

течении ГКМП при дебюте на первом году жизни. На основании результатов генетического исследования пациентов с ГКМП с дебютом на первом году жизни было определено шесть групп, в зависимости от этиологического фактора: дети с саркомерной формой ГКМП, с мутациями в генах белков цитоскелета и Z-дисков, в генах белков ионных каналов; в структуре РАСопатии и врожденных нарушений метаболизма, а также пациенты, у которых не идентифицирована причина гипертрофии миокарда).

В диссертационном исследовании Фетисовой С.Г. впервые описаны клинические особенности и течение ГКМП у детей с мутациями в генах цитоскелета и Z-дисках. Помимо фенотипических особенностей, установлены характерные закономерности прогноза для каждой этиологической группы пациентов с ГКМП с дебютом на первом году жизни. Кроме того, Фетисова С.Г. указывает на гипертрофию правого желудочка как независимый прогностический фактор неблагоприятного течения ГКМП у детей, что ранее не описано по данным международной литературы.

Результаты данного исследования имеют практическую значимость, поскольку способствуют совершенствованию диагностики и повышению качества медицинской помощи детям раннего возраста с ГКМП. Применение генетических панелей с широким охватом генов, будет целесообразно у детей при ГКМП с дебютом в младенчестве и раннем детстве в связи с большой встречаемостью несаркомерных причин заболевания. Особую ценность диссертационной работы Фетисовой С.Г. представляют практические рекомендации. Заслуживает внимания и разработанная Фетисовой С.Г. шкала оценки риска неблагоприятных исходов, которая является удобным и обоснованным инструментом для стратификации риска неблагоприятного течения ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни, особенно в условиях первичного звена здравоохранения.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На этапе построения дизайна научной работы Фетисовой С.Г. выбран наблюдательный аналитический комбинированный (ретроспективный и проспективный) одноцентровой неинтервенционный тип исследования, что является наиболее правильным подходом для поставленных цели и задач диссертации. Особую значимость имеет обоснованный и репрезентативный объём выборки — 68 пациентов с ГКМП, с дебютом заболевания до одного года жизни. Фетисовой С.Г. чётко обозначены критерии включения, определены первичные и вторичные конечные точки (летальный исход, трансплантация сердца, установка ИКД и др.). Методологическая основа исследования отличается современностью и комплексностью. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование с применением панели целевых генов, которая включала 172 и 39 генов, а также полноэкзомное секвенирование при отрицательном результате целевого секвенирования.

При проведении эхокардиографии был использован единый и стандартизированный подход с расчётом показателя Z-score, что является важным моментом, обеспечивающий объективность и сопоставимость данных у детей разного возраста и антропометрических показателей.

Достоверность полученных результатов подтверждается строгим статистическим анализом. Автором корректно применены критерии определения типа распределения данных, достоверности различий между группами, оценки выживаемости и регрессионного и логистического анализа.

Таким образом, научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений. Работа выполнена с соблюдением всех принципов доказательной медицины, отличается логической целостностью, методологической строгостью и клинической значимостью.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Структура и объём диссертации соответствуют всем современным требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям. Объём текста диссертационной работы составляет 172 страницы. Работа выстроена логично и включает все необходимые структурные элементы: введение, обзор литературы, главы материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, а также заключение, выводы и практические рекомендации. Наличие списка сокращений и библиографии, включающей 187 источников, подтверждает научную глубину и достоверность работы.

Текст диссертации иллюстрирован 24 таблицами и 30 рисунками. Два подробных клинических случая, включённых в работу, наглядно отражают этапы диагностики и особенности течения ГКМП при дебюте на первом году жизни. Во введении чётко обозначена актуальность темы, поставлена цель и сформулированы задачи исследования. Научная новизна и практическая значимость работы раскрыты глубоко и убедительно. Чётко сформулированы положения, выносимые на защиту, и представлены сведения о внедрении результатов.

Первая глава — это всесторонний и глубокий анализ отечественной и мировой литературы, охватывающий историю изучения ГКМП, её генетические основы, особенности проявления у детей раннего возраста, современные подходы к терапии и перспективы лечения.

Во второй главе подробно описана методологическая база исследования.

В третьей главе на основании комплексного анализа анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных данных автор детально охарактеризовала когорту пациентов. Особое внимание уделено выделению шести групп на основании генетического анализа: саркомерные мутации, РАСопатии, врождённые метаболические заболевания, мутации в генах Z-диска и др. Проведён тщательный сравнительный анализ между группами, позволивший выявить типичные признаки заболевания.

В четвёртой главе — «Обсуждение результатов» Фетисова С.Г. интерпретирует полученные собственные результаты исследования в контексте современных научных представлений. При этом С.Г. Фетисова обоснованно выделяет сходства, различия и предлагает возможные патофизиологические объяснения выявленным закономерностям, что свидетельствует о глубоком понимании проблемы.

Все выводы и практические рекомендации логически вытекают из представленных результатов. Алгоритм дифференцированной диагностики является хорошим пособием для врачей различных специальностей.

По результатам исследования Фетисовой С.Г. опубликовано 7 полнотекстовых статей, 4 из которых — в журналах, входящих в «Перечень ВАК», и одна — в Scopus. Результаты докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Личный вклад Фетисовой С.Г. в выполнение диссертационной работы является существенным и охватывает все этапы исследования: разработка дизайна, включение пациентов, сбор и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов. В процессе работы был создан электронный регистр детей с гипертрофической кардиомиопатией (свидетельство о регистрации №2021621296), что стало важным шагом на пути к формированию системного подхода к изучению и клиническому ведению данной патологии. Диссертация Фетисовой С.Г. отличается глубиной анализа, методологической строгостью, логической целостностью и значительной теоретической и практической ценностью.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение.

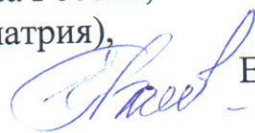
Диссертация Фетисовой Светланы Григорьевны на тему: «Особенности клинического течения и генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом до 1 года», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Васичкиной Елены

Сергеевны, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для развития педиатрии в вопросе изучения этиологической структуры заболевания, улучшению диагностики, прогнозирования течения и разработке индивидуализированных подходов к лечению и наблюдению за детьми с ГКМП.

Диссертация Фетисовой С.Г. полностью соответствует требованиям п. 9- 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор Фетисова Светлана Григорьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

Главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.00.09 - Педиатрия),
профессор



Е.Н.Басаргина

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
(ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва)).
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, стр.1.
Тел: +7 (499) 134-30-83, e-mail: info@nczd.ru

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Басаргиной Е.Н. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор РАН



И.В. Винярская

«14» сентября 2025 г.