

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет)

доктор биологических наук,

профессор, профессор РАН



Д.В. Ребриков

« 04 » 09 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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 обусловлена высокой социально-экономической значимостью гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в детской популяции. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, приводит к развитию сердечной недостаточности, инвалидизации и может завершаться летальным исходом в младенческом или раннем детском возрасте. Дебют ГКМП в первый год жизни требует углублённого изучения с целью разработки научно-обоснованных диагностических и терапевтических подходов в соответствии со стандартами доказательной медицины. Исследование С.Г. Фетисовой, посвящённое анализу клинических, генетических и гемодинамических особенностей ГКМП с ранним проявлением, отвечает данной актуальной потребности и представляет значительный теоретический и практический интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе представлена комплексная характеристика особенностей анамнеза жизни и заболевания, клинической картины и этиологической структуры ГКМП с дебютом на первом году жизни.

Особое внимание в работе С.Г. Фетисовой уделено особенностям пренатального и неонатального периодов развития детей с ГКМП. Установлено, что внутриутробная манифестация ГКМП встречается с высокой частотой, а признаки гипертрофии миокарда чаще всего диагностируются на третьем пренатальном скрининге. В диссертации указано, что осложнённое течение неонатального периода отмечено у детей с мутациями в RAS-МАРК-сигнальном пути.

При изучении этиологии ГКМП с дебютом в первый год жизни было установлено, что наибольшую долю случаев составляют синдромальные формы заболевания, в первую очередь — РАСопатии. Примечательно, что у каждой пятой части пациентов не были выявлены патогенные генетические варианты, в том числе по данным полноэкзомного секвенирования. Данный факт указывает на необходимость дальнейшего исследования и анализа возможных генетических и негенетических факторов, лежащих в основе заболевания.

Особую научную значимость представляет выявление патогенных вариантов в генах, участвующих в формировании цитоскелета и Z-дисков, как потенциальных причин ГКМП у детей с ранним дебютом. Значительная часть исследования посвящена ключевым предикторам неблагоприятного течения заболевания у исследуемой группы пациентов. В качестве факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением ГКМП при дебюте на первом году, имели значение высокие показатели тропонин I и NT-proBNP, наличие гипертрофии правого желудочка, а также класс сердечной недостаточности.

Диссертационное исследование Фетисовой С.Г. демонстрирует значительную гетерогенность причин ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни, что обуславливает вариабельность клинических проявлений, а также тяжесть течения заболевания у различных форм.

Научно-практическая значимость исследования

В ходе проведённого исследования была изучена и детально охарактеризована когорта детей с ГКМП, манифестировавшей в первый год жизни. Установлено, что этиологический фактор играет ключевую роль как в определении клинического течения заболевания, так и в формировании его прогноза.

Выявленные в диссертационном исследовании Фетисовой С.Г. клинико-гемодинамические особенности ГКМП с ранним дебютом могут быть использованы для предварительной оценки вероятной причины заболевания до получения результатов генетического исследования.

Для практического здравоохранения автором разработана шкала оценки риска неблагоприятного течения ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни, а также предложен алгоритм диагностики причин гипертрофии миокарда у детей с дебютом заболевания на 1 году жизни.

Ключевым выводом исследования является то, что раннее определение этиологии ГКМП, а также оценка факторов риска неблагоприятного течения заболевания позволяют выявить группы высокого риска для персонализированного подхода к диагностике и лечению заболевания в каждом конкретном случае.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Фетисовой С.Г. объёмом 172 страницы представляет собой логически выстроенное и методически корректное научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографию. Текст сопровождается 24 таблицами, 30 рисунками и двумя описаниями клинических случаев.

Во введении чётко обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава посвящена литературному обзору данных по ГКМП при дебюте на первом году жизни. В ходе исследования автором было изучено 187 источников, в том числе 10 современных отечественных публикаций.

Во второй главе представлены методология и дизайн исследования, описаны используемые клинические, лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы.

Третья глава посвящена детальному анализу собственных данных. Приведена характеристика пациентов с ГКМП, манифестировавшей в первый год жизни, включая анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели. На основании генетического анализа выделено шесть этиологических подгрупп. Автором проведён сравнительный анализ клинических проявлений в зависимости от генетической причины заболевания, выявлены типичные фенотипические особенности для каждой группы. Оценено

влияние различных факторов на течение и прогноз заболевания. Было установлено, что ГКМП с дебютом на первом году жизни в 70,6% случаев обусловлена несаркомерными причинами, среди которых преобладают РАСопатии и врождённые нарушения метаболизма. Характерными особенностями синдромальных причин гипертрофии миокарда являются сочетание кардиальных и системных проявлений.

Общая смертность среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, дебютировавшей в течение первого года жизни, составила 16,2%, медиана возраста летального исхода - 2 года. Врождённые нарушения метаболизма ассоциированы с наиболее тяжёлым течением и наименее благоприятным прогнозом среди всех форм ГКМП с дебютом на первом году жизни. В отличие от них, ГКМП, обусловленная мутациями в генах цитоскелета и Z-дисков, а также случаи без выявленных этиологически значимых мутаций, протекают относительно стабильно и сопровождаются более благоприятным прогнозом в раннем детском возрасте.

Результаты проведённого исследования могут быть включены в программы последиplomного профессионального обучения по специальностям «Педиатрия» и «Детская кардиология».

Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов, являются обоснованными и не вызывают возражений. Библиографический список оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и отражает актуальную научную базу.

Автореферат отвечает установленным нормам, полно и точно отражает содержание диссертации, раскрывает ключевые положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации «Особенности клинического течения и генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом до 1 года» не имеется.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Работа основана на комплексном анализе данных 68 пациентов, включённых в одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование. Достоверность результатов, выводов и рекомендаций обеспечивается корректной методологией исследования, использованием валидированных лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов, а также соблюдением принципов биомедицинской статистики, включая обоснованный расчёт объёма выборки и мощности критериев для минимизации статистических ошибок.

Апробация работы

По итогам проведённого исследования опубликовано 7 полнотекстовых научных работ в отечественных и международных рецензируемых журналах, из которых 4 представлены в изданиях, включённых в «Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук» ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а одна статья индексируется в международной базе Scopus.

Получено свидетельство о государственной регистрации Базы Данных № 2021621296 от 18.06.2021 «Регистр пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией».

Результаты диссертационного исследования представлены в качестве докладов на Всероссийских и международных научных конференциях, съездах и конгрессах.

Личный вклад автора

Фетисова С.Г. самостоятельно разработала дизайн исследования, провела анализ актуальной научной литературы по теме диссертации, осуществляла набор участников и изучала особенности течения ГКМП у детей с дебютом на первом году жизни. Все этапы обработки и анализа данных, включая статистическую обработку и интерпретацию результатов, выполнены лично автором. Представленный в диссертации материал полностью подготовлен соискателем. Все выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных данных и основаны на результатах собственного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей педиатров, детских кардиологов и генетиков амбулаторного и стационарного звена. Материалы исследования могут дополнять программы обучения студентов и повышения квалификации практикующих педиатров и детских кардиологов. Полученные данные легли в основу алгоритма дифференцированного подхода к применению таргетных генетических панелей при диагностике ГКМП в зависимости от возраста дебюта заболевания.

Замечания, дискуссионные моменты

В результате ознакомления с диссертационным исследованием Фетисовой С.Г. возникло несколько вопросов:

1. Какова частота конверсии гипертрофического фенотипа кардиомиопатии в другие фенотипы по данным вашего исследования? Выявлены ли генетические закономерности, лежащие в основе данного процесса?
2. Был ли каждый случай гипертрофии правого желудочка связан с наличием стеноза лёгочной артерии? Как проводилось измерение толщины стенки правого желудочка?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Фетисовой Светланы Григорьевны «Особенности клинического течения и генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии у детей с дебютом до 1 года», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития педиатрии, в частности в области изучения особенностей ГКМП с дебютом на первом году жизни, совершенствования диагностики, а также разработки индивидуализированных подходов к лечению и динамическому наблюдению за детьми с ГКМП при манифестации на первом году жизни.

Диссертационная работа С.Г. Фетисовой отличается тщательностью научного анализа, чёткой методологической базой и стройностью изложения. Она обладает высокой теоретической и практической ценностью и полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям, представляемых на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Представленные в исследовании выводы вносят вклад в совершенствование диагностических и терапевтических подходов к ведению детей с ГКМП, манифестировавшей в первый год жизни.

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 специальностям 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на расширенном заседании кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 7 от «03» сентября 2025 г. На заседании присутствовало 20 человек, в том числе по специальности 3.1.21 — Педиатрия: 4 докторов медицинских наук и 3 кандидатов наук. По итогам голосования: «за» — единогласно, «против» — нет, «воздержавшихся» — нет.

Профессор кафедры инновационной педиатрии и
детской хирургии ИНОПР

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет),

главный научный сотрудник

отдела детской кардиологии и аритмологии

обособленного структурного подразделения –

ОСП НИКИ Педиатрии и Детской хирургии

им. ак. Ю. Е. Вельтищева

Д.М.Н.

Signal

Грознова О.С.

Подпись доктора медицинских наук Грозновой О.С. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет).

К.М.Н., ДОЦЕНТ



Демина О.М.

Адрес ведущей организации:

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

Телефон: (495) 434-03-29, (495) 434-61-29

e-mail: rsmu@rsmu.ru

Web-сайт: <http://rsmu.ru/>