

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца факультета непрерывного медицинского образования, профессора кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" Дегтяревой Елены Александровны на диссертационную работу Сдвиговой Наталии Андреевны на тему «Клинико-генетическая характеристика некомпактной кардиомиопатии у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы исследования

Важность улучшения диагностики и совершенствования тактики ведения детей с некомпактной кардиомиопатией для улучшения прогноза заболевания детей с данной патологией не вызывает сомнения. Этой актуальной проблеме посвящена диссертация Н.А. Сдвиговой. Очевидно, что прогрессивный рост числа выявляемых случаев некомпактного миокарда во всем мире в последние годы связан не только с улучшением диагностики, но и с реальным увеличением распространенности данной патологии, так как среди всех кардиомиопатий у детей некомпактная кардиомиопатия занимает 3 место по распространенности. Некомпактная кардиомиопатия отличается вариабельностью клинических проявлений и неоднозначностью прогноза, поэтому своевременное установление диагноза является важнейшей задачей.

Отношение специалистов к повышенной трабекулярности миокарда у детей в настоящее время крайне неоднозначно. Ряд исследований показывает, что повышенную трабекулярность необходимо рассматривать как более мягкую форму некомпактного миокарда. Иные рассматривают некомпактность как неспецифическую реакцию миокарда на повышенную нагрузку, что подтверждается обнаружением некомпактного миокарда у беременных и спортсменов, а также «гипердиагностикой» данного состояния с выявлением бессимптомной некомпактности миокарда, в частности при магнитно-резонансной томографии сердца. Термин «некомпактный миокард» часто употребляется без четких установленных критериев, не учитывается характерная для раннего возраста в норме более трабекулярная структура миокарда.

Неоднозначность прогнозов, отсутствие общепринятых критериев повышенной трабекулярности, генетическая гетерогенность КМП с НМ, различия в разных возрастных и расовых группах, увеличивают актуальность исследования, проведенного Н.А. Сдвиговой.

Научная новизна исследования и практическая значимость

Исследование Сдвиговой Н.А. обобщает данные большой базы данных нуклеотидных вариантов некомпактной кардиомиопатии у детей, выявляет ранее неописанные нуклеотидные варианты, проводит оценку их патогенности в соответствии с российским Руководством интерпретации данных последовательности ДНК.

Впервые получены корреляции клинических проявлений, включая тяжелое течение с неблагоприятным прогнозом и летальными исходами с фенотипами ремоделирования и верифицированы генетические предикторы неблагоприятного течения заболевания. Последнее имеет важное практическое значение, позволяя корректировать тактику ведения пациентов, определяя показания к установке кардиовертера-дефибриллятора, трансплантации сердца. Впервые при системном сравнении клинико-генетических особенностей кардиомиопатий с некомпактным миокардом и кардиомиопатий с повышенной трабекулярностью у детей в России установлено отсутствие достоверных отличий между группами, что позволило констатировать необходимость наблюдения кардиологом за обеими когортами детей вне зависимости от степени трабекулярности.

В результате разработан алгоритм обследования детей с некомпактной кардиомиопатией и их семей с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом. Генетическая верификация диагноза в семьях продемонстрировала возможности первичной профилактики с использованием методом дородовой диагностики, а также своевременного обследования генотип-позитивных лиц, позволила определить сроки прекращения динамического наблюдения за членами семьи с отрицательным генотипом, что чрезвычайно важно с точки зрения сохранения здоровья и психологического комфорта членов семьи с отягощенной наследственностью.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Сдвиговой Н.А. выполнено на высоком методическом уровне, в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами. Учитывая редкость нозологии, в работу включено достаточное число пациентов (n=70). Полученные в ходе исследования данные обработаны с использованием современных методов параметрической и непараметрической статистики. Корректный дизайн работы не вызывает возражений, задачи исследования соответствуют поставленной цели. Обсуждение результатов является многоплановым и аргументированным. Выводы и рекомендации четко сформулированы, обоснованы полученными результатами, в полной мере соответствуют цели и задачам исследования.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа Н.А. Сдвиговой имеет традиционную структуру, Она включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, изложение собственных результатов исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, алгоритм и список литературы. диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста, иллюстрированного 43 таблицами и 53 рисунками. Библиография включает 6 отечественных и 223 иностранных источника.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов, их практическое и теоретическое значение, указаны положения, выносимые на защиту, и результаты апробации исследования.

Первая глава диссертации – обзор литературы изложен прекрасным литературным языком, отличается систематизированностью и логичностью изложения важных положений актуальных отечественных и главным образом зарубежных исследований. Подробно оценивается полемика о понимании практически всех аспектов данной нозологии, неоднозначность современных представлений о месте некомпактного миокарда среди других нозологий, спорность оценки клинических проявлений и возможности диагностики, в том числе молекулярно-генетической. Приведены различные критерии диагностики некомпактности миокарда, предложенные различными авторами. В завершении обзора представлено краткое заключение, которое отражает несомненную актуальность диссертационного исследования. Обзор литературы демонстрирует полную компетентность автора в различных аспектах изучаемой проблемы.

Вторая глава диссертационной работы подробно излагает материалы и методы исследования, представляет критерии включения и исключения пациентов обеих групп. В исследование включено 70 пациентов, каждому из которых была проведена молекулярно-генетическая диагностика методом массового параллельного секвенирования с использованием разработанной в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России кардиологической панели генов. В 20 семьях проведен анализ семейной сегрегации выявленного нуклеотидного варианта в ДНК обоих родителей. В ходе изучения клинико-инструментальных и лабораторных особенностей кардиомиопатии с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью у детей проведена ретроспективная оценка медицинской документации за 14-летний период, период проспективного наблюдения составил от 1 года до 3 лет. По данным ЭхоКГ выделено две группы. В первую группу включено 35 детей (50%) (13 (37%) мальчиков и 22 (63%) девочки), у которых по ЭхоКГ выявлены признаки НМ в соответствии с ультразвуковыми критериями T.K.Chin и R.Jenni

(двухслойная структура миокарда с максимальным конечно-систолическим отношением некомпактного слоя к компактному > 2, затекание крови в лакуны в режиме цветового доплеровского картирования) с или без ремоделирования сердца (дилатационный, рестриктивный фенотипы). Во вторую группу включено 35 пациентов (50%) – 18 мальчиков (51%) и 17 девочек (49%), у которых по ЭхоКГ выявлена ПТ миокарда ЛЖ без достижения критериев НМ.

Третья, четвертая, пятая и шестая главы диссертации Н.А. Сдвиговой включают собственные результаты исследования с подробным описанием клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также – молекулярно-генетических исследований. Отдельного внимания заслуживает описание семейной сегрегации выявленного нуклеотидного варианта в семьях обеих групп, полученного при обследовании 20 семей с отягощенным и неотягощенным семейным анамнезом.

Установлено, что при кардиомиопатии с некомпактным миокардом и кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью у детей преобладает ремоделирование сердца по дилатационному фенотипу (80% и 66%), реже встречается по рестриктивному (6% и 14%) и гипертрофическому (0 и 6%). В равном количестве выявлены некомпактный миокард и повышенная трабекулярность без ремоделирования (по 14%). Смена фенотипа отмечена у 14% пациентов с некомпактным миокардом и у 17% - с повышенной трабекулярностью.

Показано, что клинические проявления кардиомиопатии у детей с некомпактным миокардом и кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью сопоставимы по характеру и частоте жалоб, тахикардии, глухости тонов сердца, гепатомегалии и представленности феномена предвозбуждения желудочков по результатам электрокардиографии. Исходный средний уровень NT-proBNP сопоставим у пациентов с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью. В динамике через год у детей с рестриктивным фенотипом отмечено двухкратное увеличение уровня NT-proBNP, что отражало усугубление сердечной недостаточности. Автором было выявлено 38 нуклеотидных вариантов в 17 генах у детей с некомпактным миокардом и 33 нуклеотидных варианта в 17 генах у детей с повышенной трабекулярностью. Идентифицировано 24 патогенных нуклеотидных варианта, описанных ранее, и 15 новых, оцененных как патогенные (10) и вероятно патогенные (5) в 49% случаев у детей с некомпактным миокардом и в 63% случаев при повышенной трабекулярности. При идентификации нуклеотидных вариантов установлена их различная локализация при различных фенотипах ремоделирования. Так при рестриктивном фенотипе

ремоделирования с некомпактным миокардом и с повышенной трабекулярностью нуклеотидные варианты идентифицируются в генах десмосом, ядерной мембраны, цитоскелета и саркомеров. При гипертрофическом фенотипе ремоделирования с некомпактным миокардом и с повышенной трабекулярностью нуклеотидные варианты выявляются в генах саркомеров. При кардиомиопатии с некомпактным миокардом и при кардиомиопатии с повышенной трабекулярностью без ремоделирования нуклеотидные варианты обнаруживаются в генах саркомеров, цитоскелета, ядерной мембраны, ионных каналов и Z-диска. Важнейшим достижением исследования Н.А.Сдвиговой явилось определение генетических предикторов тяжелого течения и неблагоприятного прогноза некомпактной кардиомиопатии.

В **седьмой** главе автор сопоставляет результаты собственных исследований 2-х групп пациентов и проводит сравнение полученных данных с результатами современных зарубежных исследований. Важные и логичные умозаключения, обосновывают выдвинутую концепцию.

Выводы и практические рекомендации отличаются лаконичностью, отвечают поставленным задачам и подтверждены полученными результатами. Практические рекомендации кратко отражают значение результатов исследования для современной детской кардиологии и обосновывают важность использования разработанного автором алгоритма.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Основные результаты диссертационного исследования в полной мере отражены в 7 печатных работах, а также подробно доложены и обсуждены на различных конференциях и конгрессах.

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет. Вопросы:

1. Вы показали практическую идентичность нуклеотидных вариантов при кардиомиопатиях с некомпактным миокардом и кардиомиопатиях с повышенной трабекулярностью. Как Вы думаете, имеются ли подобные варианты у детей без кардиомиопатий, но с увеличенной трабекулярностью миокарда?
2. Вами обнаружено в динамике двухкратное увеличение уровня NT-proBNP, что отражало усугубление сердечной недостаточности у детей с рестриктивным фенотипом. В то время, как при других фенотипах на фоне Вашей терапии показатели NT-proBNP значительно уменьшились. Это инкурабельность или «ошибка среднего значения»?

Заключение

Таким образом, диссертация Наталии Андреевны Сдвиговой на тему «Клинико-генетическая характеристика некомпактной кардиомиопатии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Басаргиной и при научном консультировании доктора биологических наук Кирилла Викторовича Савостьянова, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи педиатрии – совершенствования диагностики и прогноза для пациентов с некомпактной кардиомиопатией и пациентов с повышенной трабекулярностью миокарда на основании сопоставления новых клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов исхода. Диссертационное исследование соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Сдвигова Наталия Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.08 – педиатрия, 14.01.05 – кардиология), профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца факультета непрерывного медицинского образования, профессор кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов"


Дегтярева Елена Александровна

Подпись профессора, д.м.н. Дегтяревой Е.А. заверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН
канд.фарм.наук


Т.В. Максимова

31 мая 2022г.

Почтовый адрес учреждения:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов"
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: rudn@rudn.ru, <https://www.rudn.ru/>
Тел +7 (495) 434-70-27; Факс: +7 (495) 433-73-79