

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Котлуковой Натальи Павловны на диссертационную работу Сдвиговой Натальи Андреевны на тему: «Клинико-генетическая характеристика некомпактной кардиомиопатии у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия**

### **Актуальность научного исследования**

Проблема некомпактной кардиомиопатии у детей продолжает привлекать внимание исследователей во всем мире, а количество выявляемых случаев неуклонно увеличивается. В настоящее время в поле зрения специалистов попадают пациенты с разнообразными вариантами клинического течения: от бессимптомных форм, выявляемых случайно, до тяжелых случаев, рефрактерных к терапии и приводящих к летальному исходу. Помимо «классических» вариантов синдрома некомпактного миокарда, соответствующих принятым ультразвуковым критериям, в клинической практике обращают на себя внимание пациенты разных возрастов с таким часто встречающимся пограничным ультразвуковым параметром как повышенная или избыточная трабекулярность миокарда левого желудочка. В настоящее время не получено однозначных ответов о клинической значимости повышенной трабекулярности, а также не ясны прогнозы для этой категории пациентов. Современные возможности молекулярно-генетической диагностики позволяют установить генетические причины формирования некомпактной кардиомиопатии. Молекулярно-генетическая верификация диагноза имеет большое значение для конкретного пациента и его семьи, в первую очередь, с прогностической точки зрения. В то же время, она не менее значима для выявления особенностей течения заболевания при различных генетических вариантах некомпактной кардиомиопатии, включающей как классические случаи синдрома некомпактного миокарда, так и случаи с пограничной повышенной трабекулярностью.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Сдвиговой Н.А. на тему «Клинико-генетическая характеристика некомпактной кардиомиопатии у детей», несомненно, является актуальной и имеет большую практическую значимость.

### **Научная новизна исследования и практическая значимость**

Научная новизна диссертационного исследования Сдвиговой Н.А. бесспорна. В работе представлено подробное описание клинико-генетических вариантов некомпактной



кардиомиопатии с анализом клинических проявлений заболевания в каждом конкретном случае с характеристикой возраста дебюта, вариантом ремоделирования миокарда, особенностей течения за период наблюдения. Благодаря выполненной молекулярно-генетической диагностике автором впервые получены данные о «генетическом портрете» и генетической гетерогенности пациентов с некомпактной кардиомиопатией, в том числе, имеющих повышенную трабекулярность миокарда левого желудочка; диссертантом установлен широкий спектр мутаций в генах кардиомиоцита, дано описание новых генетических вариантов с оценкой их патогенности согласно российскому Руководству интерпретации данных последовательности ДНК человека, а в отношении ранее описанных вариантов в мировой практике выполнен анализ со сравнением вариантов клинического течения.

В диссертационной работе Сдвиговой Н.А. показана высокая частота выявления положительного генотипа при использовании разработанной панели генов вне зависимости от степени выраженности трабекулярности миокарда, что подтверждает результативность данного вида генетического исследования даже для тех пациентов, чья структура миокарда не до конца соответствует общепринятым ультразвуковым критериям некомпактности. С учетом полученных данных диссертант доказала и внесла в раздел практических рекомендаций наблюдение врачом-кардиологом пациентов как с ультразвуковыми критериями некомпактного миокарда, так и без ультразвуковых критериев некомпактного миокарда, но имеющих повышенную трабекулярность левого желудочка в сочетании с его ремоделированием.

Чрезвычайно важной с научной и практической точки зрения является верификация генетических предикторов неблагоприятного течения заболевания, поскольку сопоставление фенотипов ремоделирования при некомпактной кардиомиопатии с результатами молекулярно-генетического обследования позволит специалисту своевременно и адекватно скорректировать тактику ведения конкретного пациента.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования апробированы и внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Они также могут использоваться в практической деятельности других профильных учреждений страны.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**



Диссертационная работа выполнена на корректном методологическом уровне, в соответствии с общепринятыми научными требованиями и представляет собой ретроспективную оценку медицинских данных, а также период проспективного наблюдения за когортой пациентов от 1 года до 3 лет. Используемые методы статистического анализа наряду с наглядным материалом (таблицы, рисунки, диаграммы) в полной мере позволяют оценить необходимые для формулирования выводов параметры. Следует отметить качественную и однородную выборку пациентов из двух групп. Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных работ.

#### **Оценка содержания и оформления работы**

Диссертационная работа Сдвиговой Наталии Андреевны «Клинико-генетическая характеристика некомпактной кардиомиопатии у детей» выполнена в соответствии с общепринятым планом. Общий объем работы составляет 188 страниц машинописного текста. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав собственных результатов, главы с обсуждением полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 53 рисунками, она также содержит описание трех клинических случаев. Список использованной литературы включает 6 отечественных и 223 зарубежных источника.

Во введении изложены актуальность исследования, ее цель и четыре задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость, личный вклад автора. Цель работы и поставленные задачи сформулированы конкретно и четко.

**Первая глава** представляет собой хорошо структурированный обзор литературы с освещением современных представлений о проблеме некомпактного миокарда и возможностях диагностики данной нозологии, в том числе ее молекулярно-генетической составляющей.

**Вторая глава** посвящена описанию методов ретроспективно-проспективного исследования, включающего семейный, клинико-инструментальный и молекулярно-генетический анализ 70 пациентов с некомпактной кардиомиопатией. Все пациенты были разделены на две группы: с верифицированным, по данным эхокардиографии, некомпактным миокардом и с повышенной трабекулярностью миокарда левого желудочка сердца без ультразвуковых критериев некомпактности. Молекулярно-генетическая диагностика пациентам выполнялась пациентам обеих групп с использованием специально созданной генетической панели, состоящей из 81 гена, в лаборатории



молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Следующие три главы диссертации содержат результаты проведенного исследования с последующим анализом, обсуждением, формулировкой заключения, выводов, составлением алгоритма диагностики и практических рекомендаций.

В **третьей** главе подробно представлена клиническая характеристика пациентов обеих групп, включая данные о возрасте дебюта заболевания, его клинических вариантах, направляющих диагнозах, жалобах, результатах клинического осмотра и степени выраженности сердечной недостаточности.

В **четвертой** главе изложены результаты лабораторно-инструментальных методов обследований, включая динамику уровня N-концевого фрагмента натрийуретического пептида, как при различных фенотипах некомпактного миокарда, так и при его повышенной трабекулярности. Диссертантом проведен сравнительный анализ электрокардиографических, рентгенокардиометрических, эхокардиографических параметров, а также результатов магнитно-резонансной томографии.

В **пятой** главе представлены результаты молекулярно-генетической диагностики пациентов в обеих группах некомпактной кардиомиопатии методом NGS с применением разработанной панели генов, а также анализ семейной сегрегации выявленных нуклеотидных вариантов в 20 семьях.

**Шестая** глава содержит сведения о динамическом наблюдении за пациентами в течение 3 лет проведения исследования, в том числе о случаях неблагоприятного исхода.

В **седьмой** главе обсуждений автор суммирует результаты обследования обеих групп, сравнивает их между собой, а также сопоставляет собственные данные с данными международных и отечественных исследований.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Вопросы:

1. Возможна ли, по мнению диссертанта, трансформация изолированного фенотипа повышенной трабекулярности левого желудочка (т.е. без исходного ремоделирования) в варианты с патологическим ремоделированием при наличии генетических мутаций?
2. Предложенный алгоритм диагностики некомпактной кардиомиопатии с массовым параллельным секвенированием с применением панели генов предполагает обследование *всех* пациентов с данной патологией или только тех, кто имеет признаки патологического ремоделирования? Нуждается ли ребенок с повышенной



трабекулярностью без ремоделирования и отягощенного семейного анамнеза в генетическом обследовании и наблюдении кардиолога?

3. Одним из критерием исключения в исследование были пациенты с синдромальной патологией. Чем, в таком случае, объясняется задержка психо-моторного развития у пациентов с некомпактной кардиомиопатией в обеих группах?

### Заключение

Диссертация Сдвиговой Наталии Андреевны на тему «Клинико-генетическая характеристика некомпактной кардиомиопатии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Басаргиной Елены Николаевны и при научном консультировании доктора биологических наук Савостьянова Кирилла Викторовича, является законченной научно-квалификационной работой и предлагает решение важной научной задачи по совершенствованию диагностики и оценке прогноза на основе описанных новых фено-генотипических взаимосвязей с последующим созданием диагностического алгоритма для пациентов с некомпактной кардиомиопатией. 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 диссертациям 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:

профессор, доктор медицинских наук (14.01.08 – педиатрия, 14.01.05 – кардиология), профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А.Таболина педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации

Котлукова Наталья Павловна

*30 мая 2022*

Подпись профессора, д.м.н. Котлуковой Н.П. заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им.  
Н.И.Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Почтовый адрес учреждения:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

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

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), <https://rsmu.ru/>

Тел. +7(495)434-03-29, Факс. +7(495)434-61-29