ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Российской академии наук, проректора по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, заведующей кафедрой педиатрии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу Бурыкиной Юлии Сергеевны «Клинико-генетическая характеристика кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у российских детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика

Актуальность темы диссертации

Дилатационный фенотип кардиомиопатии (ДКМП) является одной из наиболее частых, тяжелых и прогностически неблагоприятных форм поражения миокарда в детском возрасте. Согласно современным эпидемиологическим данным, ДКМП занимает ведущее место в структуре кардиомиопатий у детей, составляя до 60% всех случаев, и служит основной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в педиатрической популяции. Заболеваемость наиболее высока на первом году жизни, достигая 4,58 на 100 000 детей. И 40% пациентов либо умирают, либо нуждаются в трансплантации сердца в течение 5 лет от момента установления диагноза. Что подчеркивает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость проблемы.

Несмотря на несомненные успехи в инструментальной диагностике и медикаментозной терапии ХСН, долгосрочный прогноз у детей с ДКМП остается неблагоприятным. Ключевым фактором, определяющим течение и исход заболевания, является его этиология. За последнее десятилетие накоплены убедительные доказательства того, что в основе ДКМП в 30–50% случаев лежат генетические нарушения. Более того, у детей, в отличие от взрослых, генетически обусловленные формы встречаются значительно чаще, а течение заболевания отличается ранней манифестацией, быстрым прогрессированием и высокой частотой жизнеугрожающих аритмий.

Однако до настоящего времени большинство исследований генетической структуры ДКМП было выполнено на взрослых когортах, преимущественно зарубежных. Экстраполяция этих данных на педиатрическую популяцию, и тем более на российских детей, сопряжена с серьезными ограничениями. Возрастные особенности ремоделирования миокарда, различия в спектре мутаций, высокая доля синдромальных форм и редких вариантов - все это требует самостоятельного изучения. В отечественной педиатрии комплексные работы, посвященные клинико-генетической характеристике ДКМП у детей, до настоящего времени отсутствовали. Не были определены наиболее частые гены и варианты, не установлены прогностически значимые клинические и лабораторные маркеры, не разработаны алгоритмы семейного скрининга. Практикующие педиатры и детские кардиологи вынуждены ориентироваться на зарубежные рекомендации, которые не всегда учитывают российские реалии.

Таким образом, диссертационная работа Бурыкиной Ю.С., направленная на системный анализ клинических проявлений, генетической структуры и прогностических факторов ДКМП у детей в российской популяции, является не просто актуальной, а крайне востребованной для практического здравоохранения. Ее результаты позволят врачам своевременно распознавать неблагоприятные генотипы, оптимизировать тактику наблюдения и лечения, а также проводить целенаправленный семейный скрининг, что в конечном итоге улучшит выживаемость и качество жизни пациентов.

Научная новизна результатов исследования

Впервые в отечественной педиатрической практике проведено масштабное одноцентровое исследование, включающее 196 детей с верифицированным диагнозом ДКМП, которым выполнено высокопроизводительное секвенирование. Бурыкиной Ю.С. впервые охарактеризован генетический ландшафт ДКМП у российских детей: установлено доминирование мутаций в генах саркомерных белков (72,9%). Выявлены ранее не описанные нуклеотидные варианты, что существенно расширяет мировой каталог генетических причин ДКМП. Впервые для педиатрической когорты проведен детальный анализ взаимосвязи между локализацией мутаций в гене *MYH7* и тяжестью течения заболевания. Описаны новые генотип-специфические клинические маркеры (синусовая тахикардия и повышенная трабекулярность при *TTN*-вариантах, низкий вольтаж и быстрый фиброз при *PLN*-обусловленной ДКМП).

Разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода, включающая уровень NT-proBNP, Z-score левого желудочка и левого предсердия, фракцию выброса.

Достоверность, степень обоснованности научных положений и результатов работы

Достоверность результатов обусловлена методологически корректным дизайном – ретроспективно-проспективным когортным исследованием с формированием репрезентативной выборки (n=196). Бурыкиной Ю.С. использованы современные методы молекулярно-генетического анализа и биоинформатической обработки с применением актуальных критериев патогенности. Статистическая обработка данных выполнена с использованием адекватных параметрических и непараметрических методов, включая ROC-анализ и логистическую регрессию. Группы пациентов, выделенные по генетическому принципу, сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Выводы и положения, выносимые на защиту, логически вытекают из полученных результатов и подкреплены статистически значимыми различиями ($p<0,05$). Широкое внедрение каскадного семейного скрининга позволило выявить наследственный характер ДКМП.

Практическая значимость

Результаты данного исследования имеют практическую значимость, поскольку способствуют совершенствованию диагностики и повышению качества медицинской помощи детям с ДКМП. Определение независимых предикторов неблагоприятного исхода (NT-proBNP ≥1453 пг/мл, Z-score КДР

ЛЖ >4,97, Z-score ЛП >3,31, ФВ ЛЖ ≤36%, желудочковая тахикардия высоких градаций) позволяет стратифицировать пациентов по степени риска и своевременно решать вопрос о необходимости более тщательного наблюдения и раннего направления на хирургическое лечение. Предложенные генотип-специфические рекомендации по динамическому наблюдению (например, ежегодная магнитно-резонансная томография сердца при *PLN*-вариантах, ранняя имплантация кардиовертера-дефибриллятора при вариантах в генах *LMNA, FLNC, RBM20*) являются ценным инструментом для практикующих врачей.

Структура работы, содержание диссертации

Диссертация Бурыкиной Ю.С. изложена на 172 страницах и построена по классическому принципу, включая введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), три главы собственных исследований (главы 3, 4 и 5), заключение, выводы (6), практические рекомендации и список литературы (180 источников, из них 158 зарубежных). Работа иллюстрирована 19 таблицами и 37 рисунками, что обеспечивает наглядность и облегчает восприятие клинического материала.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность проблемы ДКМП у детей, подчеркивая высокую частоту ранней манифестации, неблагоприятный прогноз и отсутствие системных исследований в российской педиатрической популяции. Сформулированы четкие цель и задачи, научная новизна и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (обзор литературы) представляет собой глубокий аналитический обзор современных данных об этиологии, диагностике и лечении ДКМП у детей. Автор подробно освещает определение и диагностические критерии ДКМП с учетом возрастных особенностей, распространенность, клиническую картину ХСН у детей разных возрастных групп. Особое внимание уделено генетической гетерогенности заболевания (более 50 генов) и различиям в спектре мутаций между детьми и взрослыми. В обзоре подчеркивается, что у детей доминируют саркомерные гены, а у взрослых - усекающие варианты *TTN*. Рассмотрены современные методы диагностики и подходы к терапии ХСН, включая хирургические методы. Обзор завершается заключением о необходимости собственных исследований в российской педиатрической когорте.

В **главе 2** (материалы и методы) подробно описана методологическая база исследования.

Глава 3 содержит общую характеристику когорты. Бурыкина Ю.С. констатирует высокую частоту ранней манифестации заболевания, семейной формы, исходы. Автор впервые представляет распределение пациентов в соответствии с функциональным вкладом продуктов генов, проводит сравнительный анализ клинических характеристик между группами. Многофакторный анализ выявил независимые предикторы неблагоприятного исхода - разработана прогностическая модель с пороговыми значениями для стратификации риска.

Глава 4 является центральной и наиболее ценной. Раздел написан по каждому гену или группе генов. Каждый раздел иллюстрирован клиническими примерами.

В **Главе 5** представлены результаты каскадного семейного скрининга (184 семьи). Семейная форма подтверждена у 33,7%. Совпадение фенотипа у родителей и детей - более 70%, На основе полученных данных оптимизирован алгоритм диагностики ДКМП у детей, включающий верификацию клинического диагноза, медико-генетическое консультирование и сбор семейного анамнеза, молекулярно-генетическое исследование. Предложены генотип-специфические рекомендации по наблюдению (контроль ЭхоКГ каждые 3 месяца для пациентов с мутациями в генах тонкого филамента, ежегодная магнитно-резонансная томография сердца при *PLN*, ранняя имплантация дефибриллятора для пациентов с мутациями в генах с высоким аритмическим риском).

В **Заключении** автор резюмирует полученные результаты, проводит их сопоставление с данными мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из представленных результатов.

Оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям. По результатам исследования Бурыкиной Ю.С. опубликовано 10 работ, 3 из которых - в журналах, входящих в «Перечень ВАК». Результаты докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Клинико-генетическая характеристика кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у российских детей» нет. В результате ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы для дискуссии:

1) Можно ли утверждать, что только генетические факторы определяют развитие ДКМП у 78% детей? В частности, были ли исключены инфекционные, нутритивные и другие причины, особенно детей-носителей вероятно патогенных и мутаций с неопределенной значимостью?
2) Учитывался ли характер получаемой лекарственной терапии, особенно у 98 детей, оцененных ретроспективно, при установлении генотип-фенотипических закономерностей (для *TTN*-обусловленной ДКМП - поздняя манифестация и синусовая тахикардия; для *NEXN* - брадикардия и хороший ответ на терапию)?
3) Каким образом исключались тахи-зависимое ремоделирование миокарда у пациентов с желудочковыми тахиаритмиями?

Заключение

Таким образом, диссертация Бурыкиной Юлии Сергеевны на тему «Клинико-генетическая характеристика кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у российских детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Басаргиной Елены Николаевны и доктора биологических наук, доцента Савостьянова Кирилла Викторовича, является

законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи педиатрии, детской кардиологии и медицинской генетики – оптимизации диагностической и терапевтической стратегии у российских детей с ДКМП на основе установленной взаимосвязи «генотип-фенотип» и предикторов неблагоприятного исхода.

Диссертационная работа Бурыкиной Ю.С. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Бурыкина Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук (14.00.09), профессор,
член-корреспондент РАН, ИО ректора
ФГБОУ ВО «Мордовский государственный
университет имени Н.П. Огарёва» _____ Балыкова Л.А.

«10» июня 2026г.

Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, дом 68
Тел.: +7(8342)243732 Адрес электронной почты: mrsu@mrsu.ru

Личную подпись Балыковой Л.А. заверяю:
Учёный секретарь учёного совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва"
Гаряева
"10" июня 2026 г.