ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Садыковой Динары Ильгизаровны на диссертационную работу Кавериной Валентины Геннадьевны «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Кардиомиопатии представляют собой редкую, нозологически и этиологически гетерогенную группу заболеваний миокарда, которые характеризуются вариабельностью клинического течения – от бессимптомных форм до вариантов со злокачественными нарушениями сердечного ритма и рефрактерной к терапии сердечной недостаточностью. Наибольшую клиническую значимость представляют случаи заболевания с дебютом в детском возрасте, которые отличаются тяжелым течением и высокой летальностью, особенно при манифестации на первом году жизни, и часто являются следствием генетически детерминированных врожденных нарушений развития. Данная особенность предполагает необходимость осведомленности клинициста о специфике патологии и обязательного мультидисциплинарного диагностического подхода.

Несмотря на значительные успехи в инструментальной диагностике и медикаментозной терапии сердечной недостаточности, долгосрочный прогноз у детей с кардиомиопатиями остается неблагоприятным. Ключевым фактором, определяющим течение и исход заболевания, является его этиология. Современные исследования сталкиваются с рядом существенных ограничений:

недостаточная доступность молекулярно-генетического тестирования, отсутствие единых критериев дифференциальной диагностики, а также слабая изученность генотип-фенотипических ассоциаций. Устранение перечисленных ограничений критически важно как для достоверной оценки индивидуального прогноза и стратификации риска, так и для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

Поэтому крайне востребованным является систематизация имеющегося опыта наблюдения детской когорты пациентов с кардиомиопатиями в структуре орфанных синдромов в условиях одного Федерального центра. Комплексное изучение этиологии формирования кардиомиопатий, их исходов, специфичных для различных форм заболевания, а также закономерностей развития осложнений, без сомнения, создаст доказательную основу для разработки персонализированных подходов к терапии и профилактике.

В отечественной педиатрии комплексные работы, посвященные клинико-генетическим характеристикам кардиомиопатий у детей с RAS-патиями, до настоящего времени отсутствовали. Именно это и обуславливает актуальность темы диссертационного исследования Кавериной Валентины. 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 одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование, включающее 98 детей с верифицированным синдромом из группы RAS-патий, которым выполнено высокопроизводительное секвенирование. Кавериной В.Г. впервые охарактеризован молекулярно-генетический спектр, обусловливающий кардиомиопатии у российских детей с RAS-патиями: установлено доминирование миссенс-вариантов в генах *PTPN11* (29%), *RAF1* (20%), *RIT1* вариантов в генах *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1*, при дилатационном фенотипе –

вариантов в гене *SOS1*). Проведена оценка эффективности лечения у детей с кардиомиопатиями, обусловленными генетическими вариантами в генах пути лечения.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы Кавериной В.Г. определяется разработкой и внедрением в клиническую практику алгоритма клинической и молекулярно-генетической диагностики, позволяющего оптимизировать раннюю верификацию RAS-патий у детей с кардиомиопатиями. Предложенный поэтапный подход к ДНК-диагностике обеспечивает эффективность генетического исследования при рациональном использовании ресурсов. Разработанный алгоритм мультидисциплинарного мониторинга пациентов с учетом конкретного генетического варианта предоставляет практическим врачам инструмент для персонализированного ведения больных, стратификации риска неблагоприятных исходов и своевременного принятия решений о необходимости кардиохирургического лечения. Предложенные генотип-специфические рекомендации по динамическому наблюдению являются ценным инструментом для практикующих врачей.

Достоверность, степень обоснованности научных положений и результатов работы

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, обеспечиваются достаточным объемом клинико-лабораторных данных, полученных в ходе обследования 98 пациентов, методологически корректным и комплексным подходом к его проведению, достаточно четко разработанной стратегией исследования, использованием современных диагностических и аналитических инструментов, а также соответствием международным этическим и научным стандартам. Для всех пациентов в выборке применялась единая схема обследования с использованием лабораторных и инструментальных исследований. При сравнении эхокардиографических параметров использовались

интегральные показатели (стандартные отклонения), а не абсолютные, что позволило учесть разницу и в возрасте, и в антропометрических показателях. Кроме того, одним из достоинств исследования является применение молекулярно-генетического анализа у всех пациентов, включенных в исследование, что позволило детально охарактеризовать этиологическую структуру. Кавериной В.Г. 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. Выводы и положения, выносимые на защиту, логически вытекают из полученных результатов и подкреплены статистически значимыми различиями.

Структура диссертации

Диссертация Кавериной В.Г. изложена на 189 страницах и построена по классическому принципу, включая введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), две главы собственных исследований (главы 3, 4), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Текст диссертации дополнен 21 таблицей и 61 рисунком, детальным описанием 6 клинических примеров, наглядно иллюстрирующих особенности течения кардиомиопатий при каузальных вариантах в различных генах. Библиографический список содержит 210 источников.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность темы, подчеркивая высокую частоту ранней манифестации, неблагоприятный прогноз и отсутствие системных исследований в российской педиатрической популяции. Сформулированы четкие цель и задачи, раскрыта научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения о внедрении полученных результатов в клиническую практику.

Первая глава содержит подробный анализ известных данных о кардиомиопатиях и RAS-патиях у детей, имеет чёткую структуру, каждый подраздел имеет законченный смысл.

Во второй главе описана методологическая база исследования, представлен дизайн и использованные методы. Чётко указаны критерии включения и исключения, перечень использованных методик обследования и подходы к статистической обработке данных.

Третья глава содержит общую характеристику выборки. Раздел написан по каждому гену или группе генов, приведены подробные сведения о спектре и частотах выявленных вариантов. Клиническая характеристика каждой подгруппы включает описание особенностей антенатального периода, экстракардиальных фенотипических признаков, эхокардиографических и электрокардиографических параметров, что обеспечивает всестороннее представление о клиническом фенотипе, ассоциированном с каждым геном. Данный раздел иллюстрирован подробными клиническими примерами.

Глава четыре посвящена систематическому сопоставлению между генетическими подгруппами. Проанализированы возраст манифестации заболевания, тяжесть хронической сердечной недостаточности, уровень NT-proBNP, эхокардиографические параметры при различных типах ремоделирования, динамика гипертрофии миокарда за период наблюдения, спектр и результаты кардиохирургических вмешательств, показатели общей и бессобытийной выживаемости, спектр экстракардиальных проявлений. Убедительно продемонстрированы статистически значимые различия между пациентами с каузальными вариантами в различных генах по ключевым параметрам, что подтверждает клиническую значимость установленных генотип-фенотипических взаимосвязей. На основе полученных данных Кавериной В.Г. предложен алгоритм диагностики, включающий верификацию клинического диагноза, проведение молекулярно-генетического исследования и семейный каскадный скрининг.

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

Выводы и практические рекомендации обоснованы представленными данными, логически связаны с результатами исследования и не вызывают возражений.

Оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. По результатам исследования опубликовано 11 работ, из них 4 – в рецензируемых журналах перечня ВАК. Результаты докладывались на всероссийских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Кавериной В.Г. «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у детей» нет. В работе встречаются единичные стилистические, синтаксические и орфографические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Вместе с тем в ходе рецензирования возникли следующие вопросы:

вязываете ли Вы увеличение выраженности симптомов ХСН у пациентов только с мутациями в генах RAF1, PTPN11, LZTR1, BRAF или имелись и другие причины?

акие факторы Вы считаете ключевыми в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у детей с кардиомиопатиями в структуре RAS-патий, и как эти факторы соотносятся с генетическими вариантами?

Заключение

Таким образом, диссертация Кавериной Валентины Геннадьевны на тему Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика кардиомиопатий в структуре RAS-патий у 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 и медицинской генетики по оптимизации подходов к диагностике и наблюдению российских детей с кардиомиопатиями в структуре RAS-патий на основе установленной взаимосвязи «генотип-фенотип».

Диссертационная работа Кавериной В.Г. 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, Каверина В.Г., заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук (3.1.21), профессор,
заведующий кафедры госпитальной
педиатрии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации Садыкова Д.И.

«10» сентября 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Садыковой Д.И. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор Мустафин И.Г.

Адрес: ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49
E-mail: college@kazangmu.ru,
Сайт: https://kazangmu.ru
Тел +7 (843) 293-18-57; Факс: +7 (843) 236-03-93