

УТВЕРЖДАЮ

Ректор учреждения образования

«Белорусский государственный  
медицинский университет»

д.м.н., профессор



С.П.Рубникович

13 апреля 2024 г.

## ОТЗЫВ

оппонирующей организации учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на диссертационную работу Матюкевич Марины Чеславовны «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

В соответствии с пунктом 42 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190) «Об утверждении Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», пунктами 44-46 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.02.2005 №19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 19.08.2022 №2) «Об утверждении Положения о совете по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 18.03.2024 №01-25\792, проведено научное собрание с участием сотрудников кафедр кардиологии и ревматологии, терапии, общей врачебной практики с курсом гериатрии, функциональной диагностики, клинической фармакологии и фармакотерапии ИПК и ПКЗ, 1-й кафедры внутренних болезней, 2-й кафедры внутренних болезней, кардиологии и внутренних болезней, общей врачебной практики, пропедевтики внутренних болезней, поликлинической терапии университета 09.04.2024 года (протокол №1) по обсуждению диссертационной работы Матюкевич Марины Чеславовны «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-

генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка» специальности 14.01.05 – кардиология. Диссертационная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет, научный руководитель Снежицкий Виктор Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Председатель научного собрания: Булгак Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии и ревматологии ИПК и ПКЗ БГМУ.

Эксперт по диссертации: Михно Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и ревматологии ИПК и ПКЗ БГМУ.

Секретарь научного собрания: Руденко Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и ревматологии ИПК и ПКЗ БГМУ.

Заслушан доклад М.Ч. Матюкевич, содержащий основные результаты исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

Выступил эксперт по диссертации М.М. Михно, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и ревматологии ИПК и ПКЗ БГМУ в докладе которого были изложены нижеперечисленные положения.

#### **Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки**

Диссертационная работа Матюкевич Марины Чеславовны «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования, а также полученным результатам и научно-практической значимости соответствует специальности 14.01.05 - кардиология, отрасли - медицинские науки, пункту 4 «Этиология и патогенез, факторы риска, генетика болезней системы кровообращения» области исследования паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16 января 2019 года № 16.



Тема диссертационного исследования соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021 – 2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационное исследование выполнено при поддержке гранта для аспирантов, докторантов и профессорско-преподавательского состава ГрГМУ «Молекулярно-генетические предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий», утвержденного приказом ректора ГрГМУ от 01.06.2021 № 214, а также в рамках научно-исследовательской работы 1-й кафедры внутренних болезней ГрГМУ «Клинико-лабораторные, молекулярно-генетические предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка» (№ государственной регистрации: 20213634; срок выполнения 01.01.2021 – 31.12.2023).

### **Научный вклад соискателя**

#### **в решение научной задачи с оценкой его значимости**

Диссертация М.Ч. Матюкевич посвящена выявлению электрокардиографических, биохимических и молекулярно-генетических маркеров желудочковых аритмий с оценкой их значимости в прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий и разработке метода оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца, сниженной систолической функцией левого желудочка и постоянной формой фибрилляции предсердий.

Совместно с научным руководителем соискателем выдвинута и обоснована научная гипотеза, сформулированы цель, задачи, обозначены основные этапы диссертационной работы (вклад диссертанта 80%). Диссертантом выполнен информационно-патентный поиск, анализ представленных в мировом научном сообществе литературных данных по разрабатываемой теме (вклад диссертанта 90%). На основании принципов доказательной медицины соискателем разработан дизайн исследования, определены объект и предмет исследования, критерии включения и невключения, а также конечные точки исследования (вклад диссертанта 80%).

Матюкевич М.Ч. проведено комплексное исследование и проспективное наблюдение в течение 24 месяцев 199 пациентов (164 пациента с сердечной недостаточностью с различными типами нарушений ритма и 35 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний).

Диссертантом создана компьютерная база, включающая данные 199 пациентов и содержащая результаты сбора анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования, молекулярно-генетического тестирования, клинических исходов в течение периода наблюдения (вклад диссертанта 90%).

В диссертационной работе представлена стратификация риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца с постоянной фибрилляцией предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка на основании электрокардиографических, биохимических и молекулярно-генетических маркеров.

Автором определены стандартные и интегральные ЭКГ-показатели электрической нестабильности миокарда, являющиеся маркерами, ассоциированными с неустойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии у пациентов с ишемической болезнью сердца, постоянной формой фибрилляции предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка, а также выполнена оценка значимости изученных ЭКГ показателей в отношении прогрессирования сердечной недостаточности у данной категории пациентов.

Диссертантом выявлены пороговые значения субстратов системы натрийуретических пептидов для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, постоянной формой фибрилляции предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка.

Впервые изучено распределение однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, кодирующих экспрессию предсердного натрийуретического пептида (rs5068 NPRA), мозгового натрийуретического пептида (rs198389 NPRB) и металлоэндопептидазы неприлизина (rs989692 MME) в селективной выборке белорусской популяции у лиц с ишемической болезнью сердца со сниженной систолической функцией левого желудочка. Изучена связь указанных генов с концентрацией субстратов системы натрийуретических пептидов и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с ишемической болезнью сердца, постоянной формой фибрилляции предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка.

Диссертантом разработана оригинальная прогностическая модель, которая позволяет с высокой точностью определять риск прогрессирования сердечной недостаточности в течение 12 месяцев у пациентов с ишемической болезнью сердца, постоянной формой фибрилляции предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка.



По материалам исследования Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению.

Полученные в процессе выполнения диссертационной работы новые научные результаты и основанные на них практические рекомендации позволяют проводить стратификацию риска прогрессирования сердечной недостаточности, оптимизировать медикаментозную терапию, что ведет к улучшению качества жизни пациентов, снижению риска прогрессирования сердечной недостаточности и связанных с этим госпитализаций.

**Конкретные научные результаты, их новизна и практическая значимость, за которые соискателю может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук**

Научные результаты, их новизна заключаются в том, что впервые определены электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры желудочковых аритмий, а также их значимость в прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, постоянной фибрилляцией предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка.

Определена связь ЭКГ показателей электрической нестабильности миокарда (пространственная дисперсия QRS (QRSd), фрагментация QRS (fQRS), пространственный угол QRS-T и скорректированный интервал QT (QTc)) с желудочковой тахикардией и вероятностью прогрессирования сердечной недостаточности у лиц с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией, как при постоянной форме фибрилляции предсердий, так и на фоне синусового ритма. Установлено, что маркерами, ассоциированными с развитием неустойчивой желудочковой тахикардии у лиц с постоянной формой фибрилляции предсердий являются: QRS  $\leq 108$  мс (ОШ=2,94 $\pm$ 0,48), QRSd  $\leq 29$  мс (ОШ=7,18 $\pm$ 0,47), QRS-T  $\geq 93^\circ$  (ОШ=11,2 $\pm$ 0,53), наличие fQRS в бассейне левой коронарной артерии (ОШ=2,64 $\pm$ 0,46), QTc (Fridericia)  $\geq 397$  мс (ОШ=5,06 $\pm$ 0,45). Так же доказано, что риск прогрессирования сердечной недостаточности у указанной категории пациентов возрастает при QRS  $\leq 110$  мс (ОШ=1,12 $\pm$ 0,378), QRSd  $\geq 35$  мс (ОШ=5,02 $\pm$ 0,39), QRS-T  $\geq 124^\circ$  (ОШ=1,92 $\pm$ 0,288).

Изучено влияние постоянной формы фибрилляции предсердий с контролируемой частотой сердечных сокращений на прогностическую значимость натрийуретических пептидов (ANP, BNP и NT-proBNP) у пациентов с сердечной недостаточностью. Доказано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, постоянной фибрилляцией предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка значимыми маркерами,

ассоциированными с неустойчивыми желудочковыми тахикардиями, являются BNP ( $\geq 407,6$  пг\мл) и NT-proBNP ( $\geq 2867$  пг\мл), а предикторами прогрессирования сердечной недостаточности с необходимостью госпитализации - BNP ( $\geq 512$  пг\мл), NT-proBNP ( $\geq 2184$  пг\мл) и ANP ( $\geq 226$  пг\мл).

Впервые проведен анализ распределения частот и генотипов полиморфных вариантов генов системы натрийуретических пептидов в селективной выборке белорусской популяции у пациентов и ишемической болезнью сердца, постоянной фибрилляцией предсердий и сниженной систолической функцией левого желудочка. Установлена взаимосвязь между уровнем BNP и носительством минорного аллеля (С) rs198389 гена NPPB у пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий. Изучен вклад генетических факторов (rs5068 NPPA, rs198389 NPPB и rs989692 MME) в детерминацию неблагоприятного кардиоваскулярного события, так носительство минорного аллеля (С) rs198389 NPPB ассоциировано с риском прогрессирования сердечной недостаточности, а носительство генотипа ТТ rs989692 MME с риском неблагоприятного кардиоваскулярного события у лиц с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий.

Впервые разработан метод для оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий, основанный на определении уровня NT-proBNP, фенотипа сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ, %), дисперсии QRS и количества эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии. Метод не требует дополнительных экономических затрат и реализован в виде онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе на официальном сайте ГрГМУ.

Практическая значимость работы заключается во внедрении в клиническую практику указанного метода, что позволит проводить стратификацию риска прогрессирования сердечной недостаточности, своевременно провести коррекцию медикаментозной терапии, что улучшит качество жизни пациентов, снизит риск прогрессирования сердечной недостаточности и связанных с этим госпитализаций.

На основании разработанной модели Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий» (№ 090-0722 от 24.11.2022).

Полученные результаты внедрены в лечебную практику кардиологических и терапевтических отделений УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», УЗ «Городская клиническая больница № 3 г. Гродно», УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно» (3 акта внедрения), а также в учебный процесс ГрГМУ (4 акта внедрения).



## **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

На основании изучения диссертационной работы можно сделать вывод о том, что научная квалификация Матюкевич Марины Чеславовны отвечает требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 — кардиология.

Выполненная диссертационная работа является завершенным самостоятельно выполненным квалификационным трудом, который содержит новые научно обоснованные результаты в области кардиологии, имеющие достаточный уровень апробации и опубликованности (34 печатные работы, в том числе 12 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общим объемом 10,9 авторского листа), тезисы докладов и статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций общим количеством 18 работ, а также 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.), соответствующие требованиям п. 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Научно-практическая значимость выполненных исследований, объем личного участия соискателя в выполненной работе, освоение современных статистических, инструментальных и лабораторных методов исследований, способность корректно интерпретировать полученные данные и обозначить возможность их практического применения свидетельствуют о высокой научной квалификации диссертанта М.Ч. Матюкевич и ей может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 — кардиология.

## **Конкретные рекомендации по возможному использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные в процессе выполнения диссертационной работы новые научные результаты и основанные на них практические рекомендации позволяют повысить эффективность диагностики, стратификации риска, и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и постоянной формой фибрилляции предсердий. Применение разработанного метода к клинической практике позволит снизить риск прогрессирования сердечной недостаточности и связанных с этим госпитализаций, а также улучшить качество жизни.

## Замечания по диссертации

Присутствуют опечатки и стилистические неточности, которые не имеют принципиального значения и не снижают научно-практическую значимость проведенной работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Матюкевич Марины Чеславовны «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по своей новизне и научно-практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180). Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 кардиология (отрасли – медицинские науки) может быть присуждена за:

- доказательство значимости интегральных ЭКГ показателей электрической нестабильности миокарда, таких как продолжительность, дисперсия и фрагментация комплекса QRS, в оценке риска развития неустойчивой желудочковой тахикардии и риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, сниженной систолической функцией левого желудочка и постоянной формой фибрилляции предсердий;

- определение пороговых концентраций субстратов системы натрийуретических пептидов, определяющих риск развития неустойчивой желудочковой тахикардии и риск прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, сниженной систолической функцией левого желудочка и постоянной формой фибрилляции предсердий;

- получение новых данных об особенностях распределения полиморфных вариантов генов системы натрийуретических пептидов (rs5068 гена NPPA, rs198389 гена NPPB) и неприлизина (rs989692 гена MME) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сниженной систолической функцией левого желудочка в селективной выборке белорусской популяции, а также оценку связи данных полиморфизмов с риском неблагоприятного сердечно-сосудистого события в рассматриваемой когорте пациентов;



- разработку и внедрение метода оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности, и определение предикторов неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка, постоянной формой фибрилляции предсердий и эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии.

Отзыв составлен по результатам обсуждения устного доклада соискателя и утвержден на научном собрании кардиологии и ревматологии, терапии, общей врачебной практики с курсом гериатрии, функциональной диагностики, клинической фармакологии и фармакотерапии ИПК и ПКЗ, 1-й кафедры внутренних болезней, 2-й кафедры внутренних болезней, кардиологии и внутренних болезней, общей врачебной практики, пропедевтики внутренних болезней, поликлинической терапии БГМУ, которое состоялось 9 апреля 2024 года на основании приказа ректора учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» от 28.03.2024 № 352, протокол собрания № 1 от 09.04.2024.

На научном собрании присутствовали 16 человек, в том числе 10 человек, имеющих ученую степень, из них: докторов медицинских наук — 3; кандидатов медицинских наук — 7. Проведено открытое голосование по утверждению отзыва. В голосовании принимали участие члены научного собрания, имеющие ученую степень.

Результаты голосования: «за» - 10 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Эксперт, от лица членов собрания, выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте УО «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной сети «Интернет».

Председатель научного собрания,  
д.м.н., профессор, профессор кафедры  
кардиологии и ревматологии ИПК и ПКЗ БГМУ

А.Г. Булгак

Эксперт, к.м.н., доцент,  
доцент кафедры кардиологии и ревматологии  
ИПК и ПКЗ БГМУ

М.М. Михно

Секретарь научного собрания, к.м.н., доцент,  
доцент кафедры кардиологии и ревматологии  
ИПК и ПКЗ БГМУ

Е.В. Руденко