

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию

Колоцей Людмилы Владимировны

**«Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы
лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT
при применении антиаритмических препаратов III класса»,**

представленной на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

в Совет по защите Д 03.17.03

при УО «Гродненский государственный медицинский университет»

**Соответствие содержания диссертации заявленной специальности
и отрасли науки со ссылкой на область исследования паспорта
соответствующей специальности, утвержденного ВАК**

Диссертация «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» Колоцей Людмилы Владимировны по цели, задачам, объекту и методам исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам, соответствует отрасли – медицинские науки и специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы диссертации

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – одна из наиболее острых проблем, которой отводится в последнее время пристальное внимание в клинической кардиологии, как фактору риска развития жизнеугрожающих полиморфных желудочковых тахикардий, способных трансформироваться в фибрилляцию желудочков с развитием летального исхода. Одной из причин, способствующих развитию приобретенного СУИ QT, является влияние лекарственных средств (ЛС).

К настоящему времени описано более двухсот ЛС, обладающих способностью вызывать удлинение интервала QT и ассоциированные с ним желудочковые нарушения ритма: антиаритмические, антибактериальные, антигистаминные, противоглистные, противоопухолевые ЛС, диуретики и антидепрессанты. По частоте использования ЛС у пациентов ИБС и/или АГ с нарушениями ритма сердца антиаритмические препараты (ААП) III класса – амиодарон и соталол занимают второе место (32,3%) среди всех антиаритмиков и уступают только бета-блокаторам (34,6%).

По современным представлениям патогенез приобретенных СУИ QT разнообразный, так как зависит от этиологических факторов, обуславливающих различные механизмы, приводящие к нарушению процесса реполяризации миокарда. В последнее время появились доказательства, что возникновение приобретенного СУИ QT связано с наличием «латентных» мутаций в генах врожденного СУИ QT и обнаружены функциональные полиморфизмы в тех же или иных генах, связанные с повышенным риском внезапной сердечной смерти. Согласно концепции «резерва реполяризации», у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT существует генетически обусловленный низкий резерв реполяризации, то есть набор мутаций в генах ионных транспортеров, который не проявляется клинически до контакта с триггерным ЛС.

Результаты разносторонних исследований позволяют предполагать, что в патологический процесс может быть вовлечена система синтеза оксида азота (NO), одним из эффектов которой является участие в регуляции желудочковой реполяризации.

Стратификация риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT остается сложной, но крайне актуальной задачей. На сегодняшний день не существует всеобъемлющих, легко измеряемых и широкодоступных предикторов, который обладали бы достаточно высокой способностью прогнозировать возникновение СУИ QT и ассоциированных с ним желудочковых нарушений ритма.

Среди электрофизиологических показателей лекарственно-индуцированного СУИ QT традиционно выделяют такие, как продолжительность скорректированного интервала QT (QTc), дисперсия интервала QT, микровольтная альтернация зубца T. Однако, традиционные маркеры отражают лишь общую длительность деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, не учитывая степени их гетерогенности, а также особенностей баланса этих двух составляющих и поиск новых предикторов представляет актуальную задачу.

В настоящее время существует ряд шкал и индексов, позволяющих оценить риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT. Самыми распространенными из них являются шкалы Tisdale и QT-DDI. Однако ни одна из вышеперечисленных шкал не позволяет с достаточно высокой степенью точности прогнозировать риск развития удлинения интервала QT при применении ААП III класса. Более того, данные шкалы были разработаны для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, и не рекомендуются к использованию у пациентов, находящихся в стационарных отделениях и на амбулаторном этапе.

В этой связи, создание многофакторных математических моделей для оценки риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и ассоциированной с ним неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии позволит реализовать концепцию персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии, что приведет к снижению количества побочных эффектов при приеме ААП III класса, уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений и случаев ВСС у данной категории пациентов.

**Степень новизны результатов, полученных в диссертации,
и научных положений, выносимых на защиту**

Соискателем выполнено проспективное исследование 110 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией

(АГ) и нарушениями ритма сердца, принимающих антиаритмические препараты (ААП) III класса (амиодарон или соталол). Группу сравнения составили 40 пациентов с ИБС и/или АГ, без анамнеза нарушений ритма сердца и приема ААП.

Комплексное обследование включало традиционные и современные методы исследования: традиционные электрокардиографические показатели, отражающие нарушения де- и реполяризации и новые электрокардиографические показатели, отражающие баланс между желудочковой де- и реполяризацией, а также маркеры электрической нестабильности миокарда и 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ.

Выполнены биохимические исследования, отражающие патофизиологические механизмы развития лекарственно индуцированного СУИ QT: определение уровней магния, половых гормонов, нейрональной синтазы оксида азота (NOS1) и ее адаптерного протеина (NOS1AP) в плазме крови и молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции.

Полученные результаты исследования, обработанные адекватными статистическими методами, позволили обосновать новизну диссертационной работы и положений, выносимых на защиту.

Диссертантом впервые определена прогностическая значимость электрокардиографических показателей, отражающих баланс между желудочковой реполяризацией и деполяризацией (индекс кардиоэлектрофизиологического баланса и скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса) для оценки риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с ИБС и/или АГ с нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса. Впервые установлено, что наиболее информативным электрокардиографическим предиктором полиморфной желудочковой тахикардии является значение скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса $\geq 5,81$.

Диссертантом впервые выявлена взаимосвязь развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT у пациентов, принимающих ААП III класса, с низким уровнем метаболитов системы синтеза оксида азота (нейрональная синтаза оксида азота [NOS1] и ее адаптерный протеин [NOS1AP]) в плазме крови. Определены пороговые значения содержания $NOS1 \leq 1,84$ мкг/л и $NOS1AP \leq 430$ нг/л, ассоциированные с риском развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным с СУИ QT при применении антиаритмической терапии III класса.

По результатам молекулярно-генетических исследований соискателем впервые установлены новые данные об особенностях распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма G84A гена NOS1 и полиморфизма C786T гена NOS3 у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса. Впервые установлены ассоциация аллели А полиморфизма G84A гена NOS1, а также аллели Т и генотипа ТТ полиморфизма C786T гена NOS3 с риском развития лекарственно-индуцированного СУТ QT при применении антиаритмических препаратов III класса. Установлена ассоциация аллели Т и генотипа ТТ полиморфизма C786T гена NOS3 с риском развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии при применении ААП III класса.

Диссертантом установлена связь между степенью удлинения интервала QT и содержанием половых гормонов (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин) и риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении ААП III класса. Впервые определены пороговые уровни тестостерона $\leq 13,43$ нмоль/мл у мужчин среднего и пожилого возраста и уровни эстрадиола $\geq 342,16$ пмоль/мл у женщин в репродуктивном и менопаузальном периоде, ассоциированные с риском возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса и могут быть использованы для ее прогнозирования.

Определены значимые факторы риска развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии: женский пол, увеличение значений показателей дисперсии интервала QT и индекса кардиоэлектрофизиологического баланса, снижение уровня магния сыворотки крови.

Данные, полученные в результате исследования позволили разработать модель для определения групп высокого риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом СУИ QT при применении ААП III класса.

Таким образом, полученные результаты исследования обоснованы, базируются на достаточной клинической базе, позволившей сформулировать научные выводы и научные положения, выносимые на защиту, настоящей диссертационной работы.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследования в диссертационной работе Колоцей Л.В. выполнены на достаточном клиническом материале: 110 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимающие ААП III класса (амиодарон или соталол) в условиях стационара и группа сравнения 40 пациентов с ИБС и/или АГ, без анамнеза нарушений ритма сердца и приема ААП.

В диссертационной работе выполнялся комплекс клинических, инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Методами динамического электрокардиографического исследования в 12 стандартных отведениях на компьютерном электрокардиографе «Интеркард-3» оценивались традиционные показатели, характеризующие процесс реполяризации миокарда (продолжительность интервала QT, интервалов QTc и JTc и их дисперсия) и новые показатели, отражающие баланс между реполяризацией и деполяризацией

(индекс кардиоэлектрофизиологического баланса, скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса, величина пространственного угла QRS-T). Показатели электрической нестабильности миокарда (фрагментация комплекса QRS, альтернация зубца T) определялись с помощью компьютерной программы системы «Интекард 7.3». Анализ нарушений ритма и проводимости проводился по данным 24-часового ХМ ЭКГ.

Биохимические исследования выполнены методом иммуноферментного анализа с определением уровней половых гормонов (тестостерон, эстрадиол и прогестерон) и субстратов системы синтеза оксида азота-нейрональной синтазы оксида азота (NOS1) и ее адаптерного протеина (NOS1AP) в плазме крови. Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции с определением полиморфизмов G84A гена NOS1 и C786T гена NOS3

Результаты обследования были обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» и «RStudio 1.0.143» (версия языка R-3.4.1) Автор применял наиболее современные методы обработки данных, рекомендуемых для медико-биологических исследований.

Достаточный объем клинических данных, тщательный отбор пациентов, использование современных методов диагностики, корректная интерпретация результатов статистического анализа позволяют сделать заключение о достоверности полученных результатов и обоснованности сформулированных соискателем выводов и рекомендаций.

**Научная, практическая, экономическая и социальная
значимость результатов диссертации
с указанием рекомендаций по их использованию**

В диссертационной работе Колоцей Л.В. впервые установлен вклад генетических факторов в механизм патогенеза лекарственно-индуцированного СУИ QT. Доказано, что носительство аллели А

полиморфизма G84A гена NOS1, а также генотипа TT и аллели T полиморфизма C786T гена NOS3 ассоциировано с риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса.

Соискателем впервые выявлена связь между уровнем половых гормонов (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин и низких уровней субстратов системы синтеза оксида азота (нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина) с риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT на фоне приема ААП III класса. В диссертационном исследовании определены уровни тестостерона $\leq 13,43$ нмоль/мл сыворотки крови у мужчин среднего и пожилого возраста и эстрадиола $\geq 342,16$ пмоль/мл у пациентов женского пола, находящихся в репродуктивном и менопаузальном периоде, которые могут быть использованы для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса.

Определены пороговые уровни содержания нейрональной синтазы оксида азота $\leq 1,84$ мкг/л и ее адаптерного протеина ≤ 430 нг/л, которые ассоциированы с риском развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса. Установлено, что снижение уровня магния (менее 0,75 ммоль/л) сыворотки крови может служить предиктором развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT и неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса.

Соискателем установлена прогностическая значимость показателей баланса желудочковой реполяризации и депполяризации (индекс кардиоэлектрофизиологического баланса и скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса) для оценки риска развития лекарственно-индуцированным СУИ QT и неустойчивой полиморфной ЖТ

у пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса. Доказано, что наиболее информативным электрокардиографическим предиктором полиморфной желудочковой тахикардии является значение скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса $\geq 5,81$.

Таким образом, Колоцей Л.В. обоснована и научно доказана возможность прогнозирования риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT и возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса, реализованная в разработанной модели, позволяющей выделять группы высокого риска жизнеугрожающих аритмий.

Практическая значимость состоит в том, что автором разработана модель оценки риска развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема ААП III класса. Возможность расчета модели реализована посредством онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе на веб-сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

По результатам проведенного исследования разработана инструкция по применению «Метод оценки риска развития желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса», регистрационный № 052-0522 от 24.11.2022.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений № 1 и № 2, отделения интервенционной кардиологии и сложных нарушений ритма учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр», кардиологического отделения учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 г.Гродно», а также в учебный процесс

учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 10 актами о внедрении.

Экономическая и социальная значимость заключается в реализации концепции персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии, что приведет к снижению количества побочных эффектов при приёме ААП III класса, уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений и случаев ВСС у данной категории пациентов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 45 научных публикациях общим объёмом 14,72 авторского листа. Из опубликованных работ: 11 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объёмом 9,49 авторского листа, в том числе 1 статья в моноавторстве. Кроме того, опубликовано 13 статей в сборниках материалов конференций объёмом 3,09 авторского листа и 20 тезисов докладов объёмом 2,04 авторского листа. Разработана и утверждена инструкция по применению «Метод оценки риска развития желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT на фоне приёма антиаритмических препаратов III класса», регистрационный № 052-0522 от 24.11.2022.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» оформлена в соответствии с современными требованиями ВАК Республики Беларусь.

Диссертационная работа изложена на 181 странице и включает оглавление, перечень условных обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, четыре главы с описанием результатов собственных исследований, заключение с основными научными результатами диссертации и рекомендациями по их практическому использованию, библиографический список использованных источников и список публикаций соискателя по теме диссертации, трех приложений.

Объем диссертации без библиографического списка и приложений составляет 145 страниц. Работа хорошо иллюстрирована 34 рисунками, содержит 62 таблицы. Библиографический список включает 207 использованных источников (43 русскоязычных и 164 иностранных), 44 собственных публикации автора и 1 инструкцию по применению.

Оформление диссертационной работы и автореферата выполнено в соответствии с Постановлением ВАК Республики Беларусь и согласовано Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Рукопись автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и включает общую характеристику работы, материал и методы исследования, основные результаты, положения, выводы, практические рекомендации.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В работе имеются единичные стилистические неточности и опечатки.

Вышеуказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научную и практическую значимость работы.

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

Диссертационная работа Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки и является самостоятельно выполненной научной работой, имеющей внутреннее единство.

Актуальность темы диссертации, постановка цели и задач исследования, современные методы исследования и статистической обработки полученных результатов, четкая формулировка и убедительная аргументация выводов, характер и последовательность изложения материала, самостоятельный отбор пациентов и ведение протоколов исследования с последующим анализом и интерпретацией результатов, оформление диссертации, подготовка публикаций и презентаций позволяет считать, что научная квалификация соискателя Колоцей Людмилы Владимировны соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

Результаты, полученные Колоцей Л.В. в диссертационном исследовании, являются обоснованием проведения необходимых методов исследования (клинических, электрокардиографических, биохимических, генетических) для выявления предикторов риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT и развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с ИБС и/или АГ на фоне приема ААП III класса, на основе которых разработана многофакторная модель оценки вероятности развития полиморфной желудочковой тахикардии. Возможность расчета модели реализована посредством онлайн-калькулятора, размещенного в открытом доступе на веб-сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научные выводы диссертационного исследования и практические рекомендации свидетельствуют о научном вкладе соискателя в решение актуальной задачи кардиологии и ее значимости в понимании факторов, влияющих на развитие жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий у пациентов с лекарственно-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT.

Заключение

Диссертация Колоцей Людмилы Владимировны «Электрокардиографические и молекулярно-генетические предикторы лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса» отвечает требованиям пунктов 20, 21 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, соискатель достоин искомой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук Колоцей Л.В. может быть присуждена за:

- новые научно обоснованные результаты, полученные на достаточном клиническом материале (110 пациентов с ИБС и/или АГ и нарушениями ритма сердца, принимающие антиаритмические препараты III класса и 40 человек группы сравнения с ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма и приема ААП III класса) в области кардиологии, включающие клиническую, инструментальную, биохимическую и генетическую характеристику пациентов с наличием или отсутствием СУИ QT и определение предикторов риска возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии:
- определение прогностической значимости электрокардиографических показателей, отражающих баланс между процессами желудочковой

реполяризации и деполяризации (индекс кардиоэлектрофизиологического баланса и скорректированный индекс кардиоэлектрофизиологического баланса) в оценке риска развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с ИБС и /или АГ с нарушениями ритма сердца, принимающих ААП III класса;

- установление порогового значения скорректированного индекса кардиоэлектрофизиологического баланса $\geq 5,81$ для прогнозирования возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT:

- выявление связи снижения уровней субстратов системы синтеза оксида азота (нейрональной синтазы оксида азота и ее адаптерного протеина) с риском развития лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении ААП III класса и определение пороговых значений содержания нейрональной синтазы $\leq 1,84$ мкг/л и ее адаптерного протеина ≤ 430 нг/л, ассоциированные с риском возникновения неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии при применении антиаритмической терапии III класса;

- установление ассоциации аллели А полиморфизмов G84А гена NOS1, а также аллели Т и генотипа ТТ полиморфизма С786Т гена NOS3 с риском развития лекарственно-индуцированного СУТ QT при применении антиаритмических препаратов III класса. Определение ассоциация аллели Т и генотипа ТТ полиморфизма С786Т гена NOS3 с риском развития неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии при применении антиаритмических препаратов III класса;

- доказательство наличия связь между степенью удлинения интервала QT и содержанием половых гормонов (тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин). а также риском развития неустойчивой полиморфной ЖТ у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT при применении ААП III класса. Установление пороговых уровней тестостерона $\leq 13,43$ нмоль/мл у