

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Василенко Павла Владимировича «Эпидемиологические и генетические аспекты внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 — внутренние болезни**

**Актуальность темы диссертационной работы.** Патология сердечно-сосудистой системы занимает первые позиции в структуре смертности населения многих стран, включая Российскую Федерацию, являясь не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Ежегодно большое количество людей трудоспособного возраста умирают или становятся инвалидами по этой причине. Ведется поиск эффективных методов профилактики и диагностики заболеваний системы органов кровообращения, но желаемые показатели заболеваемости и смертности на сегодняшний день не достигнуты.

Отдельной проблемой в структуре сердечно-сосудистой смертности является внезапная сердечная смерть. Многочисленные исследования показывают, что в большинстве случаев причиной внезапной смерти является патология системы органов кровообращения, которая не диагностирована при жизни, поскольку либо имелось бессимптомное течение заболевания, либо человек не обращался за медицинской помощью. Особо стоит проблема генетически детерминированных заболеваний, которые можно выявить только при специальном обследовании.

Необходимо отметить, что в настоящее время нет единой базы данных, нет единого статистического учета умерших в соответствии с механизмом развития внезапной сердечной смерти в стране и мире в целом, что не позволяет скоординировать работу врачебного сообщества в борьбе со смертностью в этом направлении.

Актуальность настоящей диссертационной работы несомненна, поскольку подобные исследования в масштабах отдельных регионов позволяют в дальнейшем более детально представлять локальные особенности проблемы внезапной сердечной смерти.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Новизна работы несомненна. Эпидемиологические исследования проблемы внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае проведены впервые. Полученные данные позволили представить структуру внезапной сердечной смерти с учетом нозологических форм, пола и возраста. Впервые в регионе сформирован регистр внезапной сердечной смерти ЗОДИАК (регистр внезапной внегоспитальной сердечной смертности населения Забайкальского Края), отражающий основные показатели за изучаемый период. В ходе исследования отражена роль алкогольного фактора у умерших внезапной сердечной смертью. Впервые на территории края изучены ряд полиморфизмов генов, имеющих ассоциацию с внезапной сердечной смертью, а так же разработана модель, включающая в себя полиморфизм гена rs3010396 гена *CASQ2* и классических факторов риска, таких, как избыточная масса тела, употребление алкоголя, пол и возраст.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в том, что автором расширены научные знания о распространенности и структуре внезапной сердечной смерти в изучаемом регионе, что позволяет проводить более детальный анализ причин патологии и вносит значимый вклад в статистический учет исследуемой проблемы не только в масштабах представленного региона, но и в масштабах страны.

Практическая значимость исследования обоснована тем, что полученные данные помогут выявить значимые проблемы в регионе и сфокусировать работу в профилактическом направлении, что позволит предотвратить новые случаи внезапной смерти. Разработана прогностическая модель, предложенная в виде программы для ЭВМ, которая позволяет стратифицировать пациентов по степени риска внезапной сердечной смерти. Это в свою очередь обеспечит персонализированный подход в лечении заболеваний и профилактике внезапной сердечной смерти.

Сформулированные в работе положения и практические рекомендации внедрены в работу кардиологического отделения ГУЗ «Городская клиническая

больница №1» г. Читы, используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГУЗ «Забайкальское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»

**Степень обоснованности научных положений и достоверность полученных результатов.** Обоснованность и достоверность каждого из 3 выносимых на защиту положений, 6 выводов и практических рекомендации обеспечиваются выборкой из 2211 протоколов умерших, соответствующих критериям внезапной сердечной смерти, достаточной группой контроля -70 здоровых добровольцев, в сочетании с хорошо спланированным дизайном и достаточной клинической характеристикой исследуемых. Работа позволяет усовершенствовать решение актуальной проблемы прогнозирования внезапной сердечной смерти.

Исследование проведено по плану, отвечающему современным научным требованиям. Представленная выборка обследуемых, комплекс диагностических методов, достаточны для решения поставленных задач, формулировки выводов и рекомендаций. Выполнен анализ протоколов вскрытия, соответствующих критериям внезапной сердечной смерти, который позволил определить факторы риска (масса тела, пол, возраст, наличие алкоголя в крови, наличие генетических полиморфизмов) путем проведения статистической обработки и включить их в предложенную модель. Группа контроля обследована достаточно для исключения наличия сердечно-сосудистой патологии у них и их родственников (сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, определении витальных показателей, исследование крови на наличие алкоголя, регистрация ЭКГ, исследование общего анализа крови, общего холестерина крови).

Статистическая обработка материала адекватна полученным данным, осуществлена при помощи современных математических аналитических программ. Выносимые на защиту положения в полной мере обоснованы автором.

Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из содержания работы и достаточно аргументированы. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике. Работа апробирована на конференциях разного уровня.

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из которых 3 - журнальные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов кандидатских диссертаций, в том числе 2 статьи, входящие в базу цитирования SCOPUS, получено 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Объем рукописи соответствует требованиям к научно-исследовательским работам.

Автореферат оформлен согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Его содержание соответствует основным положениям диссертации.

**Содержание и оформление диссертации.** Диссертация Василенко П.В. выполнена в традиционном стиле, на высоком методическом уровне. Работы изложена на 146 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 109 работ отечественных и 114 зарубежных авторов; иллюстрирована таблицами и рисунками. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки).

Цели и задачи исследования полностью достигнуты, соответствуют теме представленной диссертации, сформулированным выводам.

Обзор литературы изложен на 45 страницах и посвящен эпидемиологии, этиологии внезапной сердечной смерти. Подробно описаны исследования, как в отечественных, так и в зарубежных источниках, которые раскрывают изучаемую тему. Определены главные изученные направления в проблеме заболеваний органов кровообращения, выделены малоизученные аспекты проблемы, над которыми продолжается работа и которые требуют дальнейшего изучения. Достаточно подробно описаны генетические предикторы, ассоциированные со смертностью от заболеваний сердечно-сосудистой системы, обрисован современный взгляд на генетические факторы в развитии заболеваний.

Глава собственных исследований содержит подробное описание полученных в ходе работы данных. В ходе исследования были проанализированы 13418 случаев;

из которых 8271 составили случаи ненасильственной внегоспитальной смерти. Среди последних 3354 – случаи ненасильственной смерти, зарегистрированные в Бюро судебно-медицинской экспертизы в городе Чита. Из 3354 протоколов судебно-медицинского исследования 2211 соответствовали критериям внезапной сердечной смерти. Для генетического исследования из 2211 протоколов случайным образом выбраны 113 случаев. Группа контроля ( $n=70$ ) была сформирована из здоровых добровольцев с учетом критериев включения и исключения. Подробно описана эпидемиологическая составляющая исследования, которая раскрывает распространенность внезапной сердечной смерти среди населения Забайкальского края, описана нозологическая структура, возрастные и половые отличия. Впервые на территории Забайкальского края сформирован регистр внезапной сердечной смертности ЗОДИАК (регистр внеЗапнОй внегоспитальной серДечной смертности населенИя забАйкальского Края) включающий лиц, умерших внезапно за исследуемый временной промежуток. Особый акцент сделан на роли алкогольного фактора в развитие внезапной сердечной смерти. В этой главе определены генетические маркеры, ассоциированные с внезапной сердечной смертью, инфарктом миокарда.

В Главе 4 подробно описаны выявленные закономерности при анализе случаев внезапной сердечной смерти и факторы риска внезапной сердечной смерти, в том числе наличие генетического полиморфизма гена rs3010396 гена *CASQ2*. Эти данные оказались значимыми в прогностической модели оценки риска внезапной сердечной смерти, которая для удобства применения на практике предложена в виде программы для ЭВМ.

В главе 5 обсуждаются полученные результаты. Следует указать, что данный раздел показывает умение обобщать и анализировать как собственный фактический материал, так и сведения современной отечественной и зарубежной литературы, что позволило сделать выводы в отношении изучаемых аспектов внезапной сердечной смерти и построить модель прогнозирования развития внезапной сердечной смерти

Следующая глава содержит выводы, представляющие основные результаты исследования.

Оценивая положительно диссертационную работу Василенко П.В. возникает вопрос:

1. Каким методом формировалась «случайная выборка 113 случаев для генетического исследования из 2211 протоколов»?

Можно отметить, что в практические рекомендации стоит включить создание и ведение регистра внезапной сердечной смерти населения Забайкальского края (Зодиак)

**Заключение.** Представленная Василенко Павлом Владимировичем диссертация является исследованием эпидемиологических и генетических аспектов внезапной сердечной смерти в отдельно взятом регионе (Забайкальском крае).

Указанная область исследования соответствует формуле специальности 3.1.18 – внутренние болезни, а именно п.1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п.5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов» паспорта специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Таким образом, диссертация П.В. Василенко на тему: «Эпидемиологические и генетические аспекты внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае» по специальности 3.1.18 – «внутренние болезни» соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842(в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, так как является самостоятельной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной научной задачи по исследованию эпидемиологии внезапной сердечной смерти и её

ассоциации с некоторыми генетическими полиморфизмами, а ее автор заслуживает присуждения заявленной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 - «внутренние болезни».

Заведующий кафедрой терапии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Куклин Сергей Германович \_\_\_\_\_

*С.Куклин*

подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России заверяю: начальник отдела кадров Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России \_\_\_\_\_

*В.И. Грешко*

подпись

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 664049, Сибирский федеральный округ, Иркутская область, гор. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100. Тел.: +7 (3952) 46-53-26.

e-mail: sergeik61@yandex.ru

«18» февраля 2022 г.