

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, сердечно-сосудистого хирурга отделения хирургического лечения тахиаритмий, Е.А. Артюхиной на диссертационную работу Сабера Сиамака на тему **«Интервенционное лечение и генетическое разнообразие больных с синдромом Бругада»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 – «сердечно-сосудистая хирургия», 03.02.07 – «генетика».

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа посвящена изучению генетических основ, клинических проявлений и эффективности хирургического лечения синдрома Бругада на большой группе больных. Это заболевание известно сравнительно недавно, и, хотя основные клинико-электрокардиографические проявления синдрома Бругада известны, спектр клинических проявлений был изучен недостаточно.

По современным оценкам, на долю синдрома Бругада (СБ) приходится не менее 10% случаев ВСС лиц молодого возраста. Поэтому важность анализа эффективности хирургического лечения и профилактики внезапной смерти трудно переоценить.

Однако показания к имплантации, стратификация риска и предикторы ВСС, оценка бессимптомных пациентов, диагностическая ценность эндокардиального ЭФИ всё ещё остаются дискуссионными. Сопоставление клинических данных с генетической природой заболевания также позволяет

уточнить риски аритмических событий у пациента. Поэтому актуальность данной работы не вызывает сомнений.

### **Научная новизна представленной работы и ее практическая значимость**

Настоящая работа имеет важное научно-практическое значение в кардиологии и кардиохирургии. Впервые в России представлен материал, в котором всестороннему исследованию подвергается наследственное нарушение сердечного ритма (синдром Бругада) на материалах большого количества больных.

Также впервые было показано, что наиболее частыми анамнестическими находками являются не субъективные жалобы, а наличие внезапных смертей в семье, что указывает на особую важность корректного сбора анамнеза у больных с СБ.

В работе оценена частота ФЖ и ЖТ у больных, что составило 40% пациентов. Кроме того, показано, что более 60% обследованных больных нуждались в хирургическом лечении, а значит, это заболевание должно являться предметом особого внимания и интереса кардиохирургов.

Впервые проведено сравнение диагностической эффективности разных препаратов при фармакологических нагрузочных пробах, показана большая эффективность прокаинамида по сравнению с флекаинидом для выявления скрытого СБ.

Кроме того, была выявлена корреляция между частотой жизнеугрожающих симптомов и мутациями в гене *SCN5A*, реализующихся по механизму гаплонедостаточности. Поэтому автор показывает прогностическую значимость молекулярно-генетического исследования. Это наблюдение

имеет особую ценность, большинство международных руководств рекомендует генетическое обследование больному СБ, но уточняет, что прогностическое значение выявляемых мутаций недостаточно изучено. Важным является также вывод на основе анализа выживаемости по Каплану-Мейеру о том, что имплантация ИКД является эффективной профилактикой ВСС у этой категории больных.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на проведённой большой практической работе на материалах 81 семьи с синдромом Бругада. Выводы и практические рекомендации вытекают из основных положений диссертации; они обоснованы, достоверны, соответствуют целям и задачам диссертационной работы.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация изложена в классическом стиле, содержит достаточный клинический материал (81 пробанд с СБ и члены их семей – 225 человек), хорошо обработана. Результаты оформлены в виде таблиц, рисунков и графиков, на их основании доказаны основные положения, выносимые на защиту.

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и содержит 32 таблицы, 49 рисунков. Она состоит из введения, 3

глава, выводов, практические рекомендации и списка литературы, включающего 10 отечественных и 104 зарубежных источников.

**Во введении** автор обосновывает и подчеркивает актуальность рассматриваемой темы, ее новизну, практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования.

**В главе 1 (Обзор литературы)** автор подробно суммирует известные данные по клиническому течению рассматриваемой каналопатии и известные генетические причины этого заболевания. В этой главе также обобщены известные подходы к лекарственному и хирургическому лечению. Принципиальных замечаний по главе нет.

**В главе 2 (Материалы и методы)** описаны схема клинического, инструментального, молекулярно-генетического обследования пациентов; описаны диагностические критерии заболевания. Охарактеризована выборка из 81 неродственной семьи и членов их семей. Методы обследования являются современными. Также представлены статистические методы, которые являются адекватными для оценки полученных данных. Принципиальных замечаний по главе нет.

**В главе 3 представлены** Результаты и их обсуждение. Автор провел сравнение особенностей проявлений заболевания с СБ на большой выборке больных с редким наследственным заболеванием у мужчин и женщин, что представляет особую ценность с учетом редкости манифестации заболевания у женщин. Также была оценена частота разных вариантов ЭКГ-манифестации заболевания, клинические данные, результаты хирургического лечения.

На основании сопоставления клинических и генетических данных автор предложил модифицированный алгоритм принятия решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора, в котором наличие мутаций в гене *SCN5A* является негативным прогностическим фактором и повышает риск внезапной смерти. Результаты представлены полностью, в наглядных рисунках и таблицах.

Принципиальных замечаний по главе нет.

### **Выводы и практические рекомендации**

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, достоверны, вытекают из анализа выполненной работы. Автореферат и 10 опубликованных статей в научной медицинской печати по теме диссертации полностью отражают основные положения диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертация Сабера Сиамака «Интервенционное лечение и генетическое разнообразие больных с синдромом Бругада» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, посвященной актуальной проблеме сердечно-сосудистой хирургии и генетики. По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводы и практические рекомендаций, их достоверности и новизне, а так же практической ценности диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 « Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 – «сердечно-сосудистая хирургия», 03.02.07 – «генетика».

сердечно-сосудистый хирург  
отделения хирургического  
лечения тахикардий ФГБУ  
НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева,  
Минздрава России  
д.м.н.

Е. А. Артюхина

Подпись д.м.н. Артюхиной Е. А. заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ НЦ ССХ  
им. А.Н.Бакулева, Минздрава России  
профессор



М.Б. Ярустовский