

ОТЗЫВ

**официального оппонента Явелова Игоря Семёновича
о диссертации Волчковой Екатерины Андреевны “Анализ
клинических, генетических и биохимических факторов,
способствующих возникновению мерцательной аритмии у больных
хронической обструктивной болезнью легких”,
представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – “кардиология”.**

Актуальность темы диссертации. Хорошо известно, что нарушения ритма сердца, наиболее распространенным из которых является фибрилляция предсердий (ФП), нередко сосуществуют с бронхообструктивными заболеваниями легких, в частности с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Часть из причин подобной взаимосвязи достаточно хорошо охарактеризована, однако существуют не до конца раскрытые звенья патогенеза, лежащие в основе сочетания ФП и ХОБЛ. Среди них генетические особенности, выраженность и характер воспаления, особенности процессов фиброобразования. Выявление новых закономерностей чрезвычайно актуально, поскольку наряду с предпосылками к совершенствованию лечения сочетания ФП и ХОБЛ может способствовать лучшему прогнозированию наличия или возникновения ФП у конкретного больного. Раннее выявление ФП, во многих случаях бессимптомной, важно, поскольку способствует своевременному началу профилактики наиболее опасных – кардиоэмболических – осложнений этого заболевания.

В диссертационном исследовании Волчковой Е.А. на достаточно большом клиническом материале проведена комплексная оценка взаимосвязи наличия ФП у больных с ХОБЛ с демографическими и

клиническими данными, особенностями лечения, выраженностью сохраняющейся бронхообструкции, наличием структурной патологии сердца, особенностями генов отдельных медиаторов воспаления и фиброза, уровнем в крови маркера воспаления и фиброза. Соответственно, ее актуальность сомнений не вызывает.

Научная новизна. Изучена частота встречаемости полиморфных маркеров генов интерлейкинов 2, 6, 8 и 10, гена фактора некроза опухоли, гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$, а также концентрация в крови трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и С-реактивного белка методом высокой чувствительности у стабильных больных с ХОБЛ с наличием и отсутствием ФП, не имеющих существенной сократительной дисфункции левого желудочка. Одновременно оценены демографические и клинические показатели, результаты ультразвукового исследования сердца, функция внешнего дыхания и характер проводимого лечения. В итоге установлено, что независимыми предикторами выявления ФП у изученных больных является носительство аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6*, а также увеличенный объем правого или левого предсердий. И если последняя находка вполне ожидаема и предсказуема, ассоциация ФП при ХОБЛ с особенностями одного из генов, кодирующих медиаторы воспаления, выявлена впервые. Не менее важны и отрицательные результаты изучения – отсутствие связи с наличием ФП с другими изученными лабораторными показателями и отсутствие связи уровня в крови изученного маркера фиброза и воспаления как с наличием ФП, так и тяжестью бронхообструкции у стабильных больных, получающих достаточно активное лечение ХОБЛ.

Достоверность и значимость для науки и практики полученных автором результатов. Исследование выполнено на достаточно большом клиническом материале (208 больных). Методы обследования современны, информативны и полностью соответствуют цели и задачам изучения. Используются надлежащие информативные методы

статистической обработки, соответствующие характеру первичного материала. Полученные результаты хорошо проанализированы. Выводы и практические рекомендации вытекают из проведенного изучения. Соответственно, достоверность и обоснованность итогов диссертационного исследования сомнений не вызывает.

С научной точки зрения диссертация дает новую информацию о возможной самостоятельной (не зависящей от других факторов) связи генетических особенностей с выявлением ФП у больных со стабильной ХОБЛ и свидетельствует в пользу роли по крайней мере некоторых компонентов, вовлеченных в процесс воспаления. С практической – указывает на факторы, которые могут учитываться при оценке вероятности наличия ФП у больного с ХОБЛ (и, соответственно, целесообразности более углубленного обследования, если аритмия не выявляется на ЭКГ в покое). Вместе с тем очевидно, что диагностическое и прогностическое значение изученных факторов риска нуждается в уточнении.

Общая характеристика работы. Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 9 рисунками. Построена по классическому типу, включает Введение, Обзор литературы, описание материалов и методов, главу, содержащую результаты, Обсуждение, Заключение, Выводы, Практические рекомендации и Список использованной литературы, включающий 181 источник (из них 36 отечественных и 145 иностранных). Содержание и структура диссертации соответствуют общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Во введении хорошо отражена целесообразность предпринятого изучения. Цель сформулирована ясно, задачи вытекают из постановленной цели.

Обзор литературы современный и логичный. Характер изложения свидетельствует о хорошем владении материалом.

В главе “Характеристика больных и методы исследования” изложены все существенные детали диссертационного исследования. Подробно охарактеризованы методы статистической обработки, выбор которых соответствует цели и задачам исследования.

Результаты изложены строго, логично и последовательно. Необходимая информация присутствует. К достоинствам можно отнести повторные сопоставления изученных показателей у больных ХОБЛ с ФП и без нее при анализе значимости концентрации в крови трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и С-реактивного белка с учетом того, что число больных в этом фрагменте исследования было меньшим, чем при изучении генетических маркеров.

Обсуждение подробное и хорошо аргументированное.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком, ясно, логично. Порядок и характер изложения соответствует современным требованиям к представлению результатов научных исследований.

Основные результаты диссертации опубликованы в 3 работах, в том числе в 2 статьях журнала из перечня ВАК.

Содержание автореферата и опубликованных работ полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Вместе с тем, в тексте имеются некоторые недостатки. Так, при отсутствии статистически значимых различий автор не указывает в таблицах точное значение критерия статистической значимости, ограничиваясь констатацией “не достоверно”. При проведении однофакторного и многофакторного регрессионного анализа представлены только факторы, достоверно связанные с наличием ФП. В отдельных случаях используется грамматическая конструкция,

предполагающая наличие причинно-следственной связи, в то время как характер изучения позволяет установить не более, чем ассоциации. Суждение об отсутствии связи тяжести бронхообструкции при ХОБЛ с выявлением ФП без детализации обстоятельств оценки бронхиальной проходимости (стабильные больные, достаточно активное лечение) представляется слишком категоричным, тем более, что исследование было одномоментным и особенности бронхообструктивного синдрома на протяжении всего заболевания не изучались. Для лучшей характеристики диагностической значимости выделенных факторов риска наличия ФП при ХОБЛ хотелось бы видеть данные об их чувствительности, специфичности и предсказующей ценности. С учетом естественной ограниченности проведенного изучения представляется, что практические рекомендации на этом этапе сформулированы излишне категорично. Вместе с тем очевидно, что эти особенности не затрудняют понимание результатов диссертационного исследования, не умаляют ценности проведенного изучения и не могут повлиять на положительную оценку работы.

Заключение. Диссертация Волчковой Е.А. “Анализ клинических, генетических и биохимических факторов, способствующих возникновению мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких”, является законченным оригинальным научно-квалификационным исследованием, в котором предложено решение одной из актуальных с научной и практической точек зрения задач современной кардиологии – уточнение особенностей патогенеза и возможностей прогнозирования ФП у больных с ХОБЛ. Диссертационная работа Волчковой Е.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – “кардиология”.

**Доктор медицинских наук, ведущий
научный сотрудник лаборатории
клинической кардиологии ФГБУ
«Федеральный научно-клинический
центр физико-химической медицины
Федерального медико-
биологического агентства»**



Явелов Игорь Семенович

Москва, 119435, ул. Малая
Пироговская, 1а
Тел. +7 499 2464900
email: niifhm@fmbamail.ru

"22" августа 2016 г.

Подпись Явелова И.С. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА,

к.б.н.



Васильева Л.Л.

В диссертационный совет Д 208.016.01
 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Волчковой Екатерины Андреевны на тему:
 «Анализ клинических, генетических и биохимических факторов, способствующих возникновению мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью лёгких» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях
Явелов Игорь Семёнович, 1965г.р., Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, мед.науки	ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»	Ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии	Явелов И.С. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Сердце 2013; 12 (1): 48-56. Явелов И.С. Предупреждение кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий у больных с коронарной болезнью сердца: возможности использования ривароксабана. Терапевтический архив 2013; №12: 126-133 Явелов И.С. Дабигаатрана этексилат в профилактике кардиоэмболических осложнений у больных с

				<p>неклапанной фибрилляцией предсердий. Медицинский Совет 2014; №12: 33-39.</p> <p>Явелов И.С., Андрияшкин В.В. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний сосудистого русла. К книге: Сосудистая хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Савельева В.С. и Кириенко А.И. Москва, изд-во "ГЭОТАР-медиа", 2014, 464 страницы. Страницы 14-27. Тираж 3000 экз. ISBN 978-5-9704-3097-2. УДК 616.13-089(035.3).</p> <p>Явелов И. С., Князев А. С., Добровольский А. Б., Грацианский Н. А. Раннее прекращение лечения фондапаринуксом больших низкого риска, госпитализированный с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: состояние системы гемостаза и исходы в период госпитализации. Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 43-51.</p>
--	--	--	--	--

Рабочий адрес: 119435, Москва, Малая Пироговская д. 1а.
 рабочий телефон: +74992614644
 мобильный телефон: +79166059047
 e-mail: yavelov@yahoo.com



Официального оппонент:

Явелов И.С.

Подпись _____ Явелова И.С. заверяю
 Учёный секретарь ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА, к.б.н.

Васильева Л.Л.

« 19 » апреля 2016 г.