

ОТЗЫВ
официального оппонента
доктора медицинских наук
(14.01.05 – кардиология, медицинские науки)
Явелова Игоря Семеновича
о диссертации Голубь Анны Витальевны
«Влияние врожденных тромбофилий
на развитие артериальных и венозных тромбозов
различной локализации у пациентов с повышенным ИМТ»,
представленной на соискание ученой степени кандидата наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность диссертационного исследования. Заболевания и осложнения, обусловленные развитием артериальных и/или венозных тромбозов и тромбоэмболий, широко распространены, характеризуются неблагоприятным прогнозом и существенной стоимостью лечения. Поэтому особую актуальность имеет своевременное выявление больных с высоким риском подобных осложнений, позволяющее своевременно начать профилактику. Наряду с клиническими факторами риска длительную историю имеет изучение клинического значения врожденных особенностей, предрасполагающих к возникновению тромбоза (так называемых тромбофилий). На сегодняшний день наиболее очевидной представляется их роль в возникновении венозного тромбоза, в то время как связь врожденных тромбофилий с артериальными тромбозами видится менее существенной и ее клиническое значение пока не определено. Кроме того, клиническое значение различных тромбофилий не одинаково и практическая роль многих из них нуждается в уточнении. Проблема сочетания различных тромбофилий, а также их значимость при сочетании

с известными клиническими факторами риска также остается малоизученной.

В диссертационном исследовании Голуб А.В. у различных категорий больных с тромбозами и заболеваниями, в патогенезе которых существенную роль играет тромбоз, охарактеризована относительная частота встречаемости фактора V Лейден, протромбина G20210A, потенциально тромбогенных полиморфизмов генов метилентрагидрофолатредуктазы и PAI-1, как по-отдельности, так и в различных в сочетаниях, как изолированно, так и при учете одного из известных клинических факторов риска как минимум венозного тромбоза – избыточной массы тела и ожирения. Соответственно, актуальность предпринятого изучения сомнений не вызывает.

Научная новизна и практическая значимость. В диссертации у больных с венозными тромбозами и заболеваниями, в патогенезе которых существенную роль играет артериальный тромбоз, и лиц без указаний на тромбозы охарактеризована сравнительная частота встречаемости фактора V Лейден, протромбина G20210A, потенциально тромбогенных полиморфизмов генов метилентрагидрофолатредуктазы и PAI-1, а также их сочетаний. При этом детально проанализированы особенности различных категорий больных – с различным индексом массы тела (ИМТ), различной окружностью талии, тромбозами различной локализации, с первым и повторными тромбозами, наличием признаков коронарного тромбоза, инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий. Привлекательным является подход, при котором на основании учета совокупности признаков наряду с больными, имевшими венозные тромбоэмбolicкие осложнения и вероятное наличие артериального тромбоза, для отдельного анализа выделена группа больных с сочетанием венозного и артериального тромбоза.

В итоге выявлено, что при сочетании изученных тромбофилий с повышенным ИМТ риск венозных и сочетанных тромбозов достоверно выше, чем у больных без такого сочетания предрасполагающих факторов. Было отмечено, что риск инфаркта миокарда (в том числе при необструктивном коронарном атеросклерозе) выше у носителей мутации фактора V Лейден.

С учетом клинических и изученных генетических факторов риска разработана перспективная модель оценки риска венозных тромбозов, при предварительной оценке показавшая высокую прогностическую точность (С-статистика 0,95).

С практической точки зрения привлечено внимание к роли ряда тромбофилий у больных с клинически выраженным венозным тромбозом и инфарктом миокарда, охарактеризована их роль при наличии повышенного ИМТ, предложена перспективная модель стратификации риска возникновения венозных тромбоэмбологических осложнений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Работа выполнена на 260 больных (включая 83 человека в контрольной группе). Цель изучения сформулирована ясно, задачи вытекают из поставленной цели. Для отбора больных и характеристики групп применялись надлежащие современные информативные методы обследования. В работе использованы современные методы статистического анализа, выбор которых соответствует задачам изучения и характеру полученного первичного материала. Результаты представлены достаточно подробно и хорошо обсуждены. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатом и итогам их обсуждения. Все это лежит в основе достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации.

Оформление диссертации и ее содержание. Материал диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав Материал и методы, Результаты, Обсуждение, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 10 отечественных и 206 зарубежных источников. Содержит 36 таблиц и 61 рисунок.

Во введении достаточно хорошо обоснована целесообразность предпринятого изучения. Цель сформулирована корректно, задачи ей соответствуют.

Обзор литературы достаточно подробный и свидетельствует о хорошем владении материалом.

Описания замысла исследования, критериев отбора больных, методов обследования, подходов к анализу материала достаточно информативное, вся необходимая информация присутствует.

Результаты изложены последовательно, логично, достаточно структурировано и хорошо иллюстрировано. Подробно описывается предложенный алгоритм оценки риска развития тромбоза, для демонстрации данной модели приводятся клинические примеры.

Обсуждение подробное и аргументированное.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, среди них 3 статьи в центральных российских журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Есть ряд непринципиальных замечаний, которые не сказываются на понимании результата и не умаляют ценности предпринятого изучения.

1. Автор слишком широко использует грамматическую конструкцию, подразумевающую наличие причинно-следственной связи, в то время как характер изучения позволяет говорить не более чем об ассоциациях.

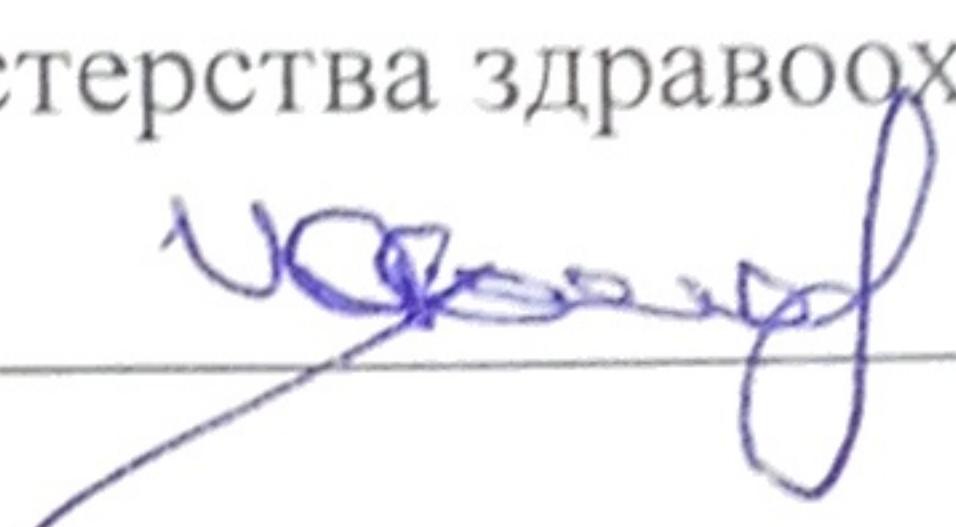
2. При изложении результатов в ряде случаев не хватает точных значений критерия статистической значимости (он чаще всего указан как $p>0,05$ для недостоверных различий), указания достоверности различий в ряде рисунков (в тесте эти данные присутствуют) и детального описания этапов анализа для отбора предикторов венозного тромбоза, вошедших в прогностическую модель.

3. С учетом небольших размеров исследования, предназначенного для выявления генетических ассоциаций, практические рекомендации выглядят излишне категоричными, а некоторые выходят за рамки проведенного изучения (в частности, рекомендация осуществлять профилактику артериальных тромбозов при выявлении фактора V Лейден).

Заключение. Диссертация Голубь А.В. «Влияние врожденных тромбофилий на развитие артериальных и венозных тромбозов различной локализации у пациентов с повышенным ИМТ» является завершенным оригинальным научно-квалификационным трудом, в котором предложено решение одной из актуальных задач современной кардиологии, связанной с необходимостью уточнения роли врожденных тромбофилий у различных категорий больных с венозными и артериальными тромбозами, а также совершенствования подходов к оценке риска возникновения венозных тромбоэмбологических осложнений. Работа имеет как научное, так и практическое значение. По актуальности, научной новизне, практической значимости, методическому уровню и характеру полученных результатов диссертационная работа Голубь А.В. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ, утверждённого постановлением Правительства Российской

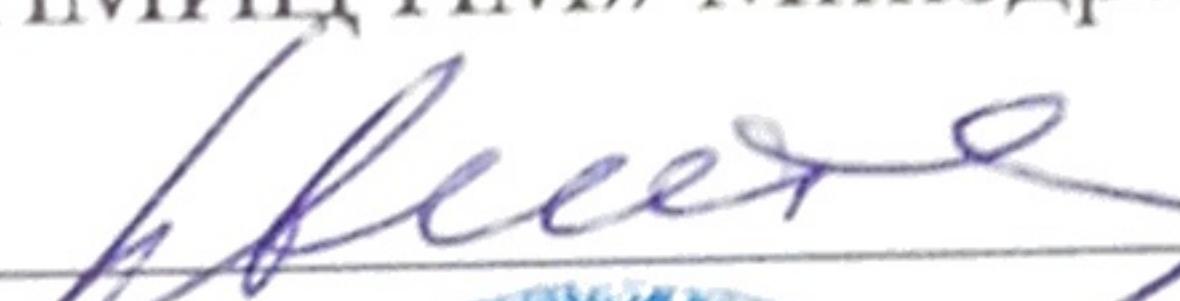
Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор – Голубь Анна Витальевна – заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(14.01.05 - кардиология, медицинские науки),
ведущий научный сотрудник
отдела клинической кардиологии
и молекулярной генетики
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

 Явелов И.С.

Подпись д.м.н. Яелова И.С. заверяю.

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России,

д.б.н., профессор  Метельская В.А.

101990, г. Москва,

Петроверигский пер., д. 10, стр.

Тел +7 (495) 790-71-72

E-mail: IYavelov@gnicpm.ru

