

на № _____ от « _____ » _____ 200__ г.

«11» 10 2024 г.

ОГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 331 от 24.10. 2024 г.
Приложение на _____ листах

По данным некоторых авторов, дети, страдающие врожденными тромбофилиями, могут в определенные периоды детства страдать проявлениями повышенной кровоточивости. Вероятность сочетания и чередования у пациента эпизодов кровоточивости и тромботических нарушений, создает основу для возникновения тромбозов во все последующие периоды жизни.

В настоящее время актуальным вопросом является роль генетических факторов в развитии тромбозов. Во многих случаях тромбообразования удаётся выявить различные аллельные варианты генов, кодирующих белки, участвующие в процессах свёртывания крови. Состояние, при котором отмечается склонность к возникновению тромбозов, называется «тромбофилией». Одним из основоположников российской гематологии, профессором З. С. Баркаганом, предложено под тромбофилией понимать все наследственные (генетически обусловленные) и приобретенные (вторичные, симптоматические) нарушения гемостаза, для которых свойственна предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемий и инфарктов органов.

Достоверность материала и степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

За основу методологической базы для проведенного исследования были использованы ~~взяты~~ научные труды зарубежных и отечественных специалистов (педиатров, гематологов, генетиков и неврологов) в области изучения системы гемостаза, диагностики тромбофилических состояний и генетической предрасположенности к тромбофилии. Для выполнения поставленных задач были сформированы группы пациентов с наличием и отсутствием геморрагического синдрома для исследования распространенности SNP замен в генах, регулирующих гемостаз и фолатный обмен.

Определение однонуклеотидных замен проводилось в лаборатории молекулярной генетики. В основе исследования применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TagMan зондов, комплементарных

полиморфной последовательности ДНК. Определение уровня гомоцистеина проводилось на иммунохимическом анализаторе Alinity i (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (ХИАМ).

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена репрезентативностью выборкой обследованных пациентов, достаточным количеством собранных клинических и лабораторных данных и современной статистической обработкой. Научные положения, сформулированные в диссертационной работе, аргументированы и отражают ее основное содержание. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 научных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получены три свидетельства о регистрации баз данных.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые среди детей с проявлениями кровоточивости показана роль влияния тромбогенных однонуклеотидных замен в генах системы гемостаза, генов фолатного метаболизма на развитие тромботических событий.

Обнаружено, что встречаемость редкого аллеля A(-455) гена FGB, минорного аллеля T(807) гена ITGA2 и минорного аллеля 4G(-675) PAI-1 чаще регистрировалась у детей с проявлением кровоточивости при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Зафиксировано, что комбинация из 7 гетерозигот в компаундном состоянии значимо выше выявлялась в группе детей с проявлением кровоточивости. У детей с проявлением геморрагического синдрома в большинстве случаев встречается сочетание патологического гомозиготного генотипа PAI-1 с гетерозиготными и нормальными гомозиготными полиморфизмами F7 и F13 факторов.

Определено, что уровень качества жизни (КЖ) детей с проявлением геморрагического синдрома ниже, чем у здоровых по шкале социального (13,3), психосоциального здоровья (12,0) и эмоционального функционирования (11,8).

Прием препаратов фолиевой кислоты у группы детей с геморрагическим синдромом уменьшает величину гомоцистеина в плазме крови и существенно приводит к увеличению критериев качества жизни по шкалам социального функционирования (93,9 балла против 75,5 балла, психосоциального здоровья (81,6 балла против 68,4 балла, $p=0,025$) и общего балла (80,5 балла против 68,1 балла).

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, пополняют современные теоретические данные о распространенности генетических полиморфизмов и их влияние на реализацию тромботических событий у детей с клиническим проявлением геморрагического синдрома. Расширены теоретические знания о комбинациях полиморфных генов, детерминирующих состояние тромбофилии среди детского населения. Установлено, что у детей с наличием кровоточивости может отмечаться носительство ген-генных ассоциаций полиморфизма генов тромбофилии и ферментов фолатного цикла. Наличие таких сочетаний как сопутствующая соматическая патология, нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, проявление дисплазии соединительной ткани показывает, что в реализации образования тромбозов имеет значение мультифакторная составляющая как соматическая, так и генетическая.

Разработанная прогностическая шкала способствует объективной оценки степени риска сосудистых осложнений у детей, что дает возможность своевременно установить диагноз, выбрать оптимальную тактику ведения пациентов и снизить нежелательные последствия. Предложенный способ прогнозирования, разработанный на основании выявленных клинических, лабораторных и генетических предикторов, позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать развитие сосудистых осложнений.

Полученные результаты при оценке предикторов тромбогенного риска и разработанная прогностическая шкала предоставляют возможность для своевременной профилактики сосудистых событий. Апробированный метод целесообразно ~~необходимо~~ использовать в работе при формировании

профилактических и лечебных программ в педиатрии с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты позволяют составить алгоритм формирования группы риска по развитию сосудистых осложнений.

Основным практическим результатом работы является предложенная прогностическая таблица для отбора пациентов в группу риска по развитию сосудистых осложнений.

Результаты работы могут быть использованы в практической деятельности педиатрических отделений стационаров, педиатров, детских неврологов и гематологов специализированных диагностических центров.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность КДЦ ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Полученные данные включены в учебный процесс специалитета по специальности 31.05.02 Педиатрия ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Объём и структура диссертации

Диссертационное исследование представляет собой рукопись, которая изложена на 173 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 51 таблицами, 6 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы в количестве 225, включающего 157 отечественных и 68 зарубежных источников.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат дает полное представление о содержании диссертации В.С. Пономарева, оформлен в соответствии с действующим ГОСТ, включает все необходимые разделы, в том числе положения выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21 Педиатрия.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе В.С. Пономарёва не возникло. Работа имеет много достоинств. В качестве замечаний следует отметить

недостаточное наличие графического иллюстративного материала, что затрудняет восприятие текста. При подготовке диссертационного доклада необходимо включить графопостроение для наглядности. Вывод 3 логичнее было сделать последним, поскольку в нем содержится посыл к практическим рекомендациям. Выявлены отдельные стилистические погрешности и опечатки, которые не снижают общей ценности работы.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы, имеющие дискуссионный характер, и не снижающие научной и практической значимости выполненного исследования:

1. Ваши рекомендации адресуются, кроме педиатров, «узким специалистам». Каких специалистов Вы имеете в виду и как это соотносится с порядком оказания специализированной помощи?
2. Каков уровень внедрения результатов Вашего исследования в работу практического здравоохранения, в частности, в работу педиатров?
3. Как положения 4 и 5 практических рекомендаций согласуются с федеральными клиническими рекомендациями по соответствующей патологии?

Перечисленные недостатки, однако, не снижают практическую и теоретическую ценность работы.

Заключение

Диссертационная работа Виктора Сергеевича Пономарёва «Особенности геморрагического синдрома у детей на фоне носительства протромботических полиморфных вариантов генов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены новые данные, касающиеся этиологической роли протромботических вариантов генов системы гемостаза и других факторов риска тромботических осложнений у детей с проявлениями геморрагического синдрома. Работа содержит решение конкретной задачи, имеющей важное значение для педиатрии – разработку прогностической таблицы для отбора детей в группу риска по развитию сосудистых осложнений. Полученная новая информация о влиянии наследственных и приобретенных факторов развития сосудистых событий у детей с

кровоточивостью позволит определить необходимые практические мероприятия, направленные на профилактику осложнений.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности по специальностям 3.1.21. – педиатрия.

Диссертация обсуждена на совместном заседании кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии и кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии;

отзыв утвержден «10» 10 2024 года (протокол № 2).

Заведующая кафедрой пропедевтики
детских болезней и поликлинической педиатрии
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России,
д.м.н., профессор, заслуженный врач России


Макарова Валерия Ивановна

Заведующая кафедрой клинической
фармакологии и фармакотерапии
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России,
д.м.н., профессор, заслуженный врач России


Воробьева Надежда Александровна

Подписи д.м.н., профессора Макаровой Валерии Ивановны и
д.м.н., профессора Воробьевой Надежды Александровны заверяю:
ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО СГМУ
(г. Архангельск) Минздрава России, к.м.н., доцент

 Бондаренко Е.Г.

11.10.2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северный государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России
Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий 51 тел.: (8182) 28-57-91,
e-mail: info@nsmu.ru