

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Костика М.М. на диссертационную работу Пономарёва В.С. «Особенности геморрагического синдрома у детей на фоне носительства протромботических полиморфных вариантов генов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Диссертационная работа Пономарёва Виктора Сергеевича посвящена одной из актуальных проблем современной педиатрии - изучению ассоциации молекулярно-генетических параметров системы гемостаза и носительства протромботических полиморфных вариантов генов у детей с проявлениями кровоточивости, имеющих вероятный риск развития тромботических осложнений, которые могут привести к инвалидизации, либо летальному исходу. В последние годы среди детей с клиническими проявлениями геморрагического синдрома всё большее место занимают пациенты с тромботическими проявлениями. По данным некоторых авторов, дети, страдающие врожденными тромбофилиями, могут в определенные периоды жизни страдать проявлениями повышенной кровоточивости.

Актуальность исследования связана с необходимостью изучения неуправляемых (врожденных) и управляемых (приобретенных) факторов протромбогенного риска у детей с проявлениями повышенной кровоточивости, что позволяет дать персонализированную оценку возможности развития сосудистых событий, поскольку вероятность сочетания и чередования у пациента эпизодов кровоточивости и тромботических нарушений, создает основу для возникновения тромбозов во все последующие периоды жизни.

Наиболее актуальным в данном исследовании является своевременное прогнозирование и диагностика сосудистых тромбозов, что может позволить снизить частоту тромботических осложнений у детей с проявлением геморрагического синдрома и минимизировать частоту инвалидности и детской смертности.

Необходимость создания способов прогнозирования и определения степени риска развития тромбозов у детей с геморрагическим синдромом является обстоятельством, отражающих актуальность данного научного исследования.



Стоит отметить, что данные об особенностях распределения полиморфных вариантов генов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма у детей с проявлениями повышенной кровоточивости немногочисленны, как и сведения об их взаимосвязи с состоянием тромбоцитарного, плазменного звеньев гемостаза и их влияния на механизм формирования тромботических осложнений.

Молекулярно-генетические, клинические, лабораторные исследования, выполненные в диссертационном исследовании Пономарёва В.С. составляют основу нового научно-практического направления – предиктивной медицины, что является очень важным, т.к. роль генетических предикторов в развитии сосудистых событий, происходящих у детей с проявлениями геморрагического синдрома, остается недостаточно изученной.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые среди детей с проявлениями кровоточивости показана роль влияния тромбогенных однонуклеотидных замен в генах системы гемостаза, и генах 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.

Зафиксировано, что комбинация из 7 гетерозиготных генетических вариантов в компаундном состоянии значимо выше выявлялась в группе детей с проявлением кровоточивости. У детей с проявлением геморрагического синдрома в большинстве случаев встречалось сочетание патологического гомозиготного варианта гена PAI-1 с гетерозиготными и часто встречающимися гомозиготными полиморфными генетическими вариантами генов F7 и F13 факторов.

Автором работы впервые сформулированы и обоснованы критерии отбора детей с проявлением геморрагического синдрома в группу риска по развитию сосудистых осложнений, что в равной мере можно отнести к элементу научной новизны, равно, как и практической значимости.

Цель и задачи диссертационной работы автором сформулированы четко, логично и указывают на возможность получения новых сведений о факторах тромбогенного риска у детей с проявлением кровоточивости.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ И ВЫВОДОВ

Научные положения и выводы диссертации соответствуют задачам и являются достаточно обоснованными, поскольку базируются на достаточном объеме клинических исследований (422 обследованных пациентов с проявлением геморрагического синдрома, и 115 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу). Они подтверждаются достаточным объемом проведенных лабораторных исследований, выполненных на высоком, современном методическом уровне с использованием современных методов молекулярно-генетических исследований, включающих анализ 8 генов факторов системы гемостаза и 4 генов фолатного цикла, коагулограммы и необходимых биохимических показателей. Статистический анализ, проведенный с использованием современного программного обеспечения, позволил автору получить и проанализировать достоверные данные. Таким образом, степень обоснованности научных положений и выводов сомнений не вызывает.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.

Результаты, полученные в ходе исследования, дополняют современные теоретические данные о распространенности полиморфных генетических вариантов и их влияние на реализацию тромботических событий у детей с клиническим проявлением геморрагического синдрома. Расширены теоретические знания о комбинациях полиморфных вариантов генов тромбофилии среди детского населения. Установлено, что у детей с наличием кровоточивости могут встречаться ген-генные ассоциации полиморфных генетических вариантов генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла. Взаимосвязь нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, дисплазии соединительной ткани указывает на факт мультифакториальной природы тромбозов с участием внешнесредовых, соматических и генетических факторов.

Разработанная прогностическая шкала способствует объективной оценке степени риска сосудистых осложнений у детей, что дает возможность оценить риски, 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.

Оценка предикторов тромбогенного риска и разработанная прогностическая шкала являются важными для своевременной профилактики

сосудистых событий. Рекомендовано использовать апробированный автором метод при разработке формировании профилактических и лечебных программ в педиатрии с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Диссертационная работа изложена на 172 страницах текста, иллюстрирована 51 таблицами и 6 рисунками, построена по классическому плану: состоит из введения, обзора современной литературы, главы материалов и методов исследования, и 3 глав, содержащих материалы собственных наблюдений и обсуждение полученных результатов. Подобное построение глав, включающих описание протромботических полиморфных вариантов, генов врождённых и приобретенных факторов тромбогенного риска и прогностическая значимость выявленных факторов тромбогенного риска в реализации тромботических событий у детей с кровоточивостью соответствует содержанию работы и делают логичным последовательность изложения материала. Завершают работу традиционные разделы: заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий вполне достаточное число отечественных и зарубежных источников.

Обзор литературы написан хорошим научным языком, он достаточно обстоятелен, и свидетельствует о широких фундаментальных знаниях диссертанта не только в области педиатрии, но также в области патологии гемостаза, генетике, оценке малоизученных факторов развития тромбозов у детей. Автором продемонстрирована противоречивость имеющихся данных о генетической предрасположенности тромбозов у детей и взрослых, что указывает на своевременность и целесообразность настоящей работы.

Во второй главе диссертации (материалы и методы) представлен дизайн работы, описаны критерии включения и невключения в исследование, дана характеристика обследуемых групп и проведенные клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе молекулярно-генетические методы, позволяющие выявить наличие полиморфных вариантов генов, кодирующих белки системы гемостаза и белки фолатного метаболизма. Статистическая обработка материалов исследования выполнена с использованием большого числа методов статистического анализа, обеспечивающих высокий уровень доказательности полученных и защищаемых положений диссертации.

В третьей главе дана подробная, с позиций комплексного подхода, характеристика носительства протромботических вариантов генов факторов системы гемостаза и показано, что распространенность минорного аллеля А

(-455) гена FGB, минорного аллеля Т (807) гена ITGA2 и минорного аллеля 4G (-675) гена PAI-1 чаще регистрировалась у детей с проявлением кровоточивости при сравнении с группой контроля.

Распределение встречаемости частот аллелей и генотипов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости выявило, что имеется отклонение от уравнения Харди-Вайнберга для частоты генотипа С807Т гена ITGA2-тромбоцитарного рецептора к коллагену, наблюдаемая частота редкого гомозиготного генотипа 807 ТТ гена ITGA2 в 1,5 раза больше ожидаемой частоты изученного гена ITGA2.

Также исследователем было установлено, что комбинация из 7 генетических вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии чаще встречалась в группе детей с проявлением кровоточивости.

В четвертой главе показаны показатели качества жизни у детей с наличием геморрагического синдрома, ассоциированного с повышенным уровнем гомоцистеина. В группе детей с геморрагическим синдромом и гипергомоцистеинемией отмечались наиболее низкие баллы по шкалам физического функционирования, школьного функционирования, психосоциального здоровья, чем у детей с кровоточивостью при нормальном уровне гомоцистеина в плазме крови. Показано, что прием фолиевой кислоты существенно уменьшает уровень гомоцистеина в сыворотке крови и приводит к увеличению уровня качества жизни по шкалам социального функционирования, психосоциального здоровья, и общего балла. Исследователь отмечает, что для профилактики гипергомоцистеинемии и повышения уровня качества жизни детям с проявлениями кровоточивости целесообразна рациональная фолатно-витаминная коррекция.

В пятой главе представлена методика отбора пациентов с наличием проявлений кровоточивости в группу риска по сосудистым осложнениям. Установлено, что пациенты с признаками кровоточивости чаще имеют диагностически наиболее значимые факторы риска, которые могут способствовать реализации сосудистых осложнений. В результате проделанных расчетов сформирована прогностическая таблица, критерии которой позволяют идентифицировать пациентов высокого риска по сосудистым осложнениям среди детей, имеющих признаки геморрагического синдрома. Таблица обладает большой степенью специфичности, умеренными величинами чувствительности и диагностической значимости положительного результата, количество неверных результатов составляет не более 5%.

Приведенные соискателем клинические ситуационные примеры демонстрируют эффективную работу построенной прогностической таблицы и точность прогностического коэффициента для идентификации пациентов высокого риска по развитию тромбозов.

В разделе «Заключение», автор суммировал собственные данные и сравнил их с литературными, продемонстрировал свободное владение материалом, сделал 4 обоснованных вывода, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования, и отражают основные положения диссертации. Автором продемонстрирован профессионализм и широкий кругозор врача-исследователя. Практические рекомендации логичны и вытекают из полученных результатов диссертационной работы.

Работа написана грамотно, но все же в ней встречаются единичные опечатки и стилистические неточности. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационной работы.

В процессе рецензирования диссертации у меня возникли следующие вопросы:

1. Какова, по Вашему мнению, принципиальная разница между понятиями «тромбофилия» и «факторы тромбогенного риска»?
2. Чем можно объяснить снижение показателей качества жизни у подростков - носителей полиморфных вариантов генов фолатного цикла?

Заключение. Диссертационная работа Пономарёва Виктора Сергеевича на тему «Особенности геморрагического синдрома у детей на фоне носительства протромботических полиморфных вариантов генов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная задача, позволяющая у детей с проявлением кровоточивости на основе выявления врожденных и приобретенных факторов тромбогенного риска с высокой вероятностью прогнозировать развитие тромбоза, что даёт возможность своевременной профилактики сосудистых осложнений.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных данных, объему проведенных исследований, количеству публикаций диссертационная работа Пономарёва Виктора Сергеевича полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии



Костик Михаил Михайлович

Дата: 14.10.2024г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, (812)416-52-51; spb@gpmu.org



Подпись			
удостоверяется			
« 15 »	10	20	24 г.
Нач. отдела депроизводства СПб ГПМУ			
 Е.Н. Майорова			