

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

Игорь Олегович Маринкин

«27» ноября 2023 г.

27.11.2023 № 140-22/126

На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Филипповой Олеси Андреевны «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

#### Актуальность темы исследования

Диссертация Филипповой Олеси Андреевны посвящена актуальной проблеме педиатрии и неонатологии, а именно выявлению факторов риска и прогнозированию тромботических событий у доношенных новорожденных детей.

Известно, что тромботические события, возникающие у детей в различные периоды их жизни и сопровождающие многие патологические состояния и заболевания, широко обсуждаются в научном мировом сообществе, но пока не удалось достичь консенсуса по целому ряду фундаментальных положений относительно как самих факторов риска развития тромбозов, так и их профилактики и терапии.

Среди причин артериальных и венозных тромбозов, возникших в неонатальном периоде, существенную роль играют как «материнские» факторы (преэклампсия, сахарный диабет, хориоамнионит, системные воспалительные

заболевания и др.), так и заболевания самого новорожденного, из которых к наиболее значимым являются тяжелые инфекционные процессы. Кроме того, к факторам риска возникновения тромботического события относятся, в целом, любые заболевания, требующие проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, сопряженных с необходимостью освоения центральных сосудов (их катетеризация), что предрасполагает к возникновению катетер-ассоциированного тромбоза.

Вместе с тем, одним из мало изученных аспектов в рамках обсуждаемого вопроса, остаются генетические факторы и их роль в развитии сосудистых и органных осложнений. Указанные обстоятельства определяют необходимость продолжения изучения влияния одного из самых противоречивых из изучаемых факторов риска, в частности, мутаций в генах системы гемостаза и фолатного цикла, в том числе, выявления влияния мало изученных генетических тромбофильно значимых полиморфизмов вероятно вносящих вклад в развитие тромботических событий у детей.

Необходимо также подчеркнуть при прогнозировании риска тромботического события у детей периода новорожденности важность разработки диагностических малоинвазивных технологий, доступных к применению в любой медицинской организации, что позволит врачу клиницисту своевременно и индивидуально не только прогнозировать, но и осуществлять профилактику развития тромбоза у пациентов.

С учетом вышеизложенного актуальность темы выполненного диссертационного исследования не вызывает сомнений, а цель научного исследования, направленная на изучение наследственных и приобретенных факторов тромбогенного риска у доношенных новорожденных с венозными и артериальными тромбозами, является обоснованной.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели и раскрывают сущность и последовательность выполнения работы.

Таким образом, приведенные доводы позволяют считать диссертацию Филипповой Олеси Андреевны актуальной и очень важной, особенно для

практического здравоохранения.

### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов**

В качестве основы для научного исследования были изучены перинатальные, неонатальные и генетические факторы тромбогенного риска у новорожденных детей. Определен атрибутивный (этиологический) вклад материнских факторов в развитие тромбозов у новорожденных. В частности, доказано, что некоторые патологические состояния во время беременности, такие как хроническая фетоплацентарная недостаточность, анемия, инфекционно-воспалительные заболевания малого таза, гестационная артериальная гипертензия, маловодие, синдром задержки роста плода, преэклампсия, дистресс плода, хронический пиелонефрит, а также способ родоразрешения путем операции кесарева сечения, вносят вклад в развитие тромбоза у новорожденного ребенка. Убедительно представлены данные о том, что к предикторам развития тромботического события со стороны ребенка относятся низкая оценка по шкале Апгар, респираторный дистресс-синдром новорожденного, инфекционные заболевания в неонатальном периоде жизни.

Автором работы, на основе корректного и комплексного статистического анализа, установлены и генетические факторы риска развития тромбоза у доношенных новорожденных детей. В частности, продемонстрирована роль аллеля 4G полиморфизма гена PAI-1 -675, аллеля А полиморфизма гена FGB -455, моновариантов полиморфизмов генов PAI-1 -675 с генотипом 4G/4G и полиморфизма гена ITGA2 807 с генотипом Т/Т. Кроме того, результатами проведенного исследования доказано, что носительство комбинаций полиморфизмов генов - PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/G, PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/G, PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976 G/G+F13 34 G/G, FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C, также ассоциируется с риском развития тромбозов. Вместе с тем показана и протективная роль в снижении тромбозов комбинаций полиморфизмов генов PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A, PAI-1 -675 4G/4G+F13

34 G/T.

На основании выявленных ассоциативных связей между факторами риска (перинатальными, неонатальными, генетическими) и диагностированными у пациентов артериальными и венозными тромбозами, автор научного исследования предложила математическую модель прогноза развития тромбозов с чувствительностью 85,7 % и специфичностью 92,9 % и разработала угрозометрическую шкалу для определения степени риска развития тромбозов у доношенных новорожденных.

Важным представляется то обстоятельство, что разработанная угрозометрическая шкала риска базируется на оценке приобретенных клиничко-анемнестических факторов и позволяет врачу определять на начальном этапе вероятность риска без проведения молекулярно-генетического анализа, т.е. может быть использована в качестве экспресс-диагностики, а последующее молекулярно-генетическое обследование повышает степень оценки этого риска и определяет тактику по дальнейшему сопровождению пациента.

В целом, работа выполнена на высоком методическом уровне.

Для получения представленных результатов автором проведен анализ 132 пар (мать-новорожденный), у 47 детей подтверждены тромботические события с использованием современных методов лучевой диагностики.

В комплексной программе обследования пациентов применены все необходимые клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные методы, что позволило получить достоверные результаты, подтвержденные корректной современной статистической обработкой.

Разработанный способ оценки риска развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей, основанный на предложенной автором математической модели имеет большое практическое значение для формирования программ мониторинга, профилактики и лечения тромбозов, часто представляющих угрозу для жизни пациентов.

Таким образом, результаты, полученные в ходе проведенного исследования, в значительной мере обогащают существующие знания о встречаемости и роли

генетических полиморфизмов, клинико-анамнестических факторов, обладающих протромбогенным риском, и расширяют возможности практического здравоохранения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы, аргументированы и достоверны.

Вынесенные на защиту положения основаны на глубоком анализе данных литературы и аналитической оценке собственных результатов исследования. Обоснованность и достоверность полученных данных достигнута в результате следующих положений: разработанного дизайна исследования, включающего 5 последовательно и логично связанных этапов выполнения работы, корректно подобранных групп сравнительного исследования в соответствии с задачами, использования комплекса параметров статистического анализа.

Таким образом, объем выполненных, в том числе, лабораторно-инструментальных исследований, использованные методы статистического анализа, критическое обсуждение полученных собственных результатов, позволяют считать научную новизну, выдвигаемые на защиту положения, выводы, практические рекомендации аргументированными, обоснованными и достоверными.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.**

Область диссертационного исследования включает характеристику клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических предикторов развития тромботических событий у доношенных новорожденных детей, выявление которых предполагает возможность прогнозирования и профилактики тромбозов у новорожденных детей. Указанная область исследования соответствует специальности 3.1.21. Педиатрия.

## **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Предложенный способ оценки риска развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей, может использоваться в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь новорожденным детям, независимо от их профиля.

Внедрение предложенной угрозометрической шкалы для определения степени риска развития тромбозов у доношенных новорожденных будет способствовать раннему выявлению пациентов из группы риска в отделениях реанимации и патологии новорожденных, позволит уменьшить число пациентов с тромботическими событиями, приведет к уменьшению осложнений интенсивной терапии и, в определенной мере, будет способствовать снижению смертности.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы врачами акушерами-гинекологами на этапе медицинского сопровождения беременной женщины, врачами неонатологами на различных этапах оказания медицинской помощи новорожденным, врачами гематологами при консультировании новорожденных детей и при их дальнейшем наблюдении.

Материалы диссертационного исследования можно рекомендовать к использованию при реализации образовательных программ подготовки кадров высшей квалификации.

## **Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний по сути работы и выводам, сформулированным по ее результатам, нет.

В процессе изучения материалов диссертации возникли следующие вопросы:

1. Проводился ли Вами сравнительный анализ причинно-значимых факторов риска развития разновидности тромбоза (артериальный или венозный) у новорожденных в зависимости от нозологической формы, как со стороны матери, так и со стороны ребенка? И были ли выявлены закономерности?

2. Существовали ли различия в факторах риска и в гемостазиограмме у пациентов с артериальными и венозными тромбозами?

3. Каким образом исключались другие вероятные причины развития церебрального ишемического инсульта у новорожденных, как то гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром, тромботическая микроангиопатия?

### **Заключение**

Диссертационная работа Филипповой Олеси Андреевны «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи, а именно – оптимизация подходов к прогнозированию развития тромботических событий у новорожденных детей и их своевременной профилактике.

Диссертационная работа Филипповой О.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции постановления от 21.04.2016 № 335),

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

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 24 ноября 2023 г, протокол № 2.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой

педиатрии и неонатологии

ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

24 ноября 2023 г.

Тамара Владимировна Белоусова

ул. Красный проспект, д.52, г Новосибирск,

630091, тел+7(383)2223204

e-mail: [rectorngmu@yandex.ru](mailto:rectorngmu@yandex.ru)



Подпись д-ра мед. наук, профессора Белоусовой Т.В. заверяю,

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

М.Ф. Осипенко





Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)

FSBEI HE NSMU MOH Russia

Красный проспект, 52, г. Новосибирск, 630091, тел./факс 383-2223204  
52, Krasnyj prospect, Novosibirsk 630091, RUSSIA, tel./fax 383-2223204  
e-mail: rectorngmu@yandex.ru; http://www.ngmu.ru

20.09.2023 № 140-22/111  
На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Наименование учреждения	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование учреждения	ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
Органы, осуществляющие функции и полномочия учредителя	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Тип учреждения	бюджетное учреждение
Вид учреждения	университет
Форма собственности	государственная (собств. РФ)
Юридический адрес/фактический адрес	Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
Руководитель	Ректор: Игорь Олегович Маринкин
Контактный телефон	+7(383)2223204
Сайт учреждения	http://www.ngmu.ru
Адрес электронной почты	rectorngmu@yandex.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

1. Нарушения в системе гемостаза как фактор риска при острых нарушениях мозгового кровообращения у детей / С. Я. Анмут, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2022. – № 2(89). – С. 4-10. – DOI 10.24412/2686-7338-2022-2-4-10. – EDN JMGILW.
2. Тромбоземболия легочной артерии в практике педиатра на примере клинического случая / Т. В. Белоусова, С. А. Лоскутова, А. О. Затолокина, В. А. Плюшкин // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 3. – С. 239-243. – DOI 10.26442/26586630.2022.3.201811. – EDN FCLQME.
3. Показатели системы гемостаза, полиморфизм генов у детей с тромботическими событиями в клинике педиатрии ГБУЗ НСО "Государственная Новосибирская областная клиническая больница" / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин, И. Г. Гринберг // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 131-137. – DOI 10.15372/SSMJ20200118. – EDN UCVXIV

4. Белоусова, Т. В. Факторы риска развития тромботических и геморрагических событий у детей, родившихся от матерей с тромбофилией / состоянием тромботической готовности / Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин, С. Я. Анмут // Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине : Научные материалы конгресса, программа и каталог IV Международного конгресса, Новосибирск, 24–27 апреля 2019 года / Под редакцией Н. М. Пасман, М. Ю. Денисова. – Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2019. – С. 83-87. – EDN EXFIYG.

5. Белоусова, Т. В. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 6-12. – DOI 10.20538/1682-0363-2018-2-6-12. – EDN OVGCIХ.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 4.11 приказа Минобрнауки России от 09.01.2020 № 1 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО «УГМУ Минздрава России» и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Ректор



*И.О. Маринкин*

И.О. Маринкин