

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Александровича Юрия Станиславовича на диссертационную работу Филипповой Олеси Андреевны «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность избранной темы

Новорожденные составляют самую большую группу детей, у которых развиваются тромбоэмболические явления, хотя их частота значительно ниже, чем у взрослых. Частота тромбоэмболических осложнений в неонатальном периоде составляет 5,1 на 100 000 рождений и 2,4 на 1000 госпитализаций в отделения интенсивной терапии, причем от 45% до 55% этих состояний встречается у недоношенных детей. Примерно у половины из этих пациентов диагностируют венозный тромбоз, а у второй половины - артериальный.

Современные исследования констатируют рост развития артериальных и венозных тромбозов в разных возрастных категориях, особенно у новорожденных детей. Рост заболеваемости тромбозом у новорожденных детей связан с инвазивными процедурами, зависимостью от аппарата искусственной вентиляции легких, и постоянными центральными венозными катетерами, что позволяет предположить, что тромбоз непропорционально поражает самых маленьких пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Центральные венозные линии, хирургическое вмешательство и инвазивные процедуры являются факторами риска развития тромбоза, вероятно, из-за воспаления и контактной активации, возникающих вследствие разрушения эндотелия сосудов, воздействия инородных субстанций и травмы тканей.

Связь тромбоза с недоношенностью в основном обусловлена тяжелым клиническим статусом и большей потребностью в инвазивных процедурах, а также в искусственной вентиляции легких и вазопрессорной поддержке. Кроме того, играют роль возрастные изменения в развивающейся системе гемостаза у этих детей. Качественные и количественные изменения, происходящие в период

внутриутробной жизни и в течение неонатального периода, влияют на соотношение эмбриональных и взрослых форм многих белков свертывания крови, что может влиять на способность системы гемостаза избегать патологического кровотечения или тромбоза при значительном физиологическом стрессе.

Поскольку понимание возрастных различий в гемостазе и их клинических последствий растет, крайне важным является дальнейшее изучение негенетических и генетических факторов, повышающих риск развития тромбозов у новорожденных детей, что будет являться значимым шагом в оценке формирования индивидуального подхода в лечении неонатального тромбоза. Получение и накопление новых данных позволит разработать современные достоверные способы прогнозирования риска развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Исходя из вышесказанного, актуальность темы работы не вызывает сомнений. Цель исследования, направленная на выявление наследственных и приобретенных перинатальных и неонатальных факторов тромбогенного риска у доношенных новорожденных с венозными и артериальными тромбозами с оценкой их прогностической значимости в реализации тромбозов, является обоснованной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и достоверны, что достигнуто в результате тщательно спланированного дизайна исследования и адекватно проведенного математического и статистического анализа фактического материала. Формирование групп исследования – основной и контрольной, - основано на проведении сравнительного анализа, с учетом разработанных критериев включения и невключения, с выбором соответствующих критериев сравнения в зависимости от вида и количества анализируемых данных; в исследовании дополнительно сформирована тестовая группа, на примере которой проведена оценка работы предложенной автором математической модели

прогнозирования риска развития тромбоза. В качестве методов лабораторного и инструментального обследования использованы современные валидизированные методики, принятые в практике обследования новорожденного ребенка и лабораторные методы генетического обследования. Статистический анализ проведен корректно с использованием аналитических и эпидемиологических инструментов медицинской статистики. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 научные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 2 из которых – в международной базе данных Scopus. Получена приоритетная справка (№ 2023105564 от 09.03.2023) на патент «Способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей». Результаты работы неоднократно представлялись на научно-практических конференциях, конгрессах и Международных Форумах антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

В целом методология проведения исследования, объем клинического материала, методы лабораторной и инструментальной базы, использованный набор статистических и математических методик анализа цифрового материала, обуславливают обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором исследования получены новые научные данные о тесной связи состояния здоровья женщины в период беременности, показателей адаптации и клинического состояния новорожденного ребенка, носительства вариантов генов тромбофилии с развитием неонатальных тромбозов. Автором дана количественная оценка риска развития тромбоза для каждого из исследуемых перинатальных, неонатальных и наследственных генетических факторов. Показан наиболее существенный вклад в развитие тромбозов у новорожденных таких «материнских» состояний как преэклампсия, артериальная гипертензия, маловодие, дистресс плода; неонатальных – перенесенная гипоксия,

респираторный дистресс-синдром, неонатальный сепсис, внутриутробные инфекции; из наследственных факторов - полиморфизмов генов плазменного звена - фибриногена бета FI: -455G>A, тромбоцитарного звена - интегрин альфа 2 ITGA2: 807C>T, фибринолитического звена - гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1: -675 5G>4G, а также комбинаций полиморфизмов генов ингибитора активатора плазминогена 4G/4G с фактором 7 (F7) и фактором 13 (F13) в «диком» гомозиготном и гетерозиготном положении.

Использование многофакторного анализа позволило разработать решающее правило прогноза развития тромбоза с высокими показателями специфичности и чувствительности, что подчеркивает высокую прогностическую ценность данного правила.

Значение для науки и практики

В результате проведенного исследования дополнена существующая база данных о носительстве аллелей и моновариантов полиморфизмов генов тромбофилии, полученных в период наблюдения, начиная с 2018 года.

Доказан факт существования тесной ассоциативной связи между осложненным течением беременности матери, нарушением периода адаптации и болезнями неонатального периода с развитием тромбозов у новорожденных в перинатальном и неонатальном периодах.

Значимость для науки представляют результаты о вкладе каждого из исследуемых генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемокоагуляции в развитие тромбозов в периоде новорожденности. Сочетание протромботических факторов перинатального и наследственного генеза определяют многофакторность модели формирования тромбоза у новорожденных, что является одним из концептуальных выводов проведенного исследования. Многофакторность модели подтверждается на примере разработанного способа прогнозирования тромбоза, включающего в себя 9 информативных материнских, неонатальных и генетических признаков. Разработанная угрозомерическая шкала риска развития тромбоза позволяет прогнозировать развитие тромбоза без проведения молекулярно-генетического обследования, что подчеркивает ее высокую практическую ценность.

В целом, практической значимостью обладают математическая модель прогнозирования и угрозометрическая шкала риска развития тромбоза для специалистов службы родовспоможения - акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов: позволяют выявить детей групп высокого риска развития тромбозов и определить тактику ведения, направленную на предупреждение развития неонатального тромбоза. Автором разработан Telegram бот «Тромбозик-бот» (@trombosis_bot) для информационной, диагностической поддержки врачей неонатальных и педиатрических стационаров по вопросам расчета риска развития тромбозов у доношенных новорожденных детей, что также имеет значение в плане своевременности диагностики и предупреждения развития неонатального тромбоза.

Краткая характеристика основного содержания диссертации

Диссертация О.А. Филипповой изложена на 143 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 5 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 31 отечественных и 224 зарубежных источника.

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования, формулируются цель и основные задачи работы; характеризуется степень научной новизны полученных результатов; дается краткая характеристика основных положений диссертационной работы.

Глава I включает обзор литературы «Тромбозы у новорожденных: эпидемиологические, клинические, генетические аспекты на современном этапе». Материалы главы в полной мере отражают актуальные проблемы изучаемой темы, показывают необходимость проведения детального изучения факторов риска развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Глава II «Материалы и методы исследования». Автор подробно описывает формирование групп исследования, методов обследования пациентов, включенных в исследование, и статистического анализа полученных

данных. Формирование групп исследуемых новорожденных, критерии включения и невключения из исследования проведены корректно в соответствии с поставленными целью и задачами. Основную группу составили 47 новорожденных детей с тромбозами различной локализации, контрольную группу - 66 здоровых новорожденных. Тестовую группу составил 21 ребенок.

В главе III «Состояние здоровья новорожденных детей с артериальными и венозными тромбозами» отражены результаты собственных исследований, представлены доказательства роли материнских и неонатальных факторов в развитии тромбозов.

В главе IV изложены результаты анализа полиморфизмов генов системы гемокоагуляции в группах наблюдения. Проводился анализ по 8 полиморфизмам генов плазменного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев гемокоагуляции и 4 генам ферментов фолатного цикла. Доказана роль аллелей, моновариантов полиморфизмов генов и комбинаций полиморфизмов генов тромбофилии в развитии неонатальных тромбозов.

В главе V «Прогнозирование развития тромбозов у новорожденных детей» представлена математическая модель прогнозирования риска развития артериальных и венозных тромбозов, показаны 9 наиболее значимых информативных признаков развития тромбозов у новорожденных. Проведен экспертный анализ работы решающего правила и угрозометрической шкалы на примере тестовой группы, где показана высокая точность и специфичность (85,7% и 92,9% соответственно) работы разработанных способов прогноза.

Глава «**Заключение**» посвящена краткому описанию и анализу собственных исследовательских данных, полученных в ходе решения задач. На основании установленных предикторов развития тромбозов в графическом виде представлена концепция риска неонатального тромбоза.

В диссертации полностью представлена информация, позволившая автору сформулировать основные положения, выносимые на защиту. Разделы «Выводы» и «Практические рекомендации» отвечают на поставленные задачи, сформулированы корректно. Цель, поставленная в работе, достигнута. Автореферат и опубликованные данные достаточно полно отражают основное содержание диссертации.

Критические замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В процессе изучения диссертации возникли вопросы, которые хотелось бы обсудить в процессе публичной защиты:

1. В выводах указано, что независимо от вида тромбоза, преимущественной локализацией являлось поражение сосудов головного мозга. Однако в таблице 11 представлены данные о примерно одинаковой частоте локализаций. Уточните пожалуйста эту позицию?

2. Какие еще методы диагностики кроме определения генетического полиморфизма вы могли бы порекомендовать для выявления риска артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей?

3. Какие профилактические мероприятия по снижению риска тромбозов у новорожденных Вы бы порекомендовали на основании результатов выполненного исследования?

Поставленные вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Филипповой Олеси Андреевны на тему «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, имеющей важное практическое и научное значение для педиатрии - прогнозирование риска развития тромбозов у новорожденных детей с целью их раннего выявления, целенаправленной диагностики и индивидуальной тактики лечения.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе

и научных публикациях, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Филиппова Олеся Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент,
заслуженный деятель науки РФ, д.м.н.,
профессор, заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии факультета
послевузовского и дополнительного
профессионального образования
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Александрович Ю.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, г. Санкт-Петербург, ул.
Литовская, 2, Тел.: +7(812)542-93-57,
e-mail: spb@gpmu.org

Подпись *Александрович Ю.С.*
удостоверяется
« 16 » 11 2013 г.
Нач. отдела телопроизводства СПб ГПМУ
Е.Н. Майорова
Е.Н. Майорова

Сведения о Александровиче Юрии Станиславовиче, д.м.н., профессоре, выступающем официальным оппонентом по диссертации Филипповой Олеси Андреевны «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей»

1	Фамилия, имя, отчество	Александрович Юрий Станиславович
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.08-педиатрия (медицинские науки), 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)
5	Ученое звание	профессор
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, профессор, доктор медицинских наук
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2 spb@gpmu.org https://gpmu.org/
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Профилактика тромботических осложнений у детей в критическом состоянии / А.Е. Цыганков, Ю.С. Александрович, А.У. Лекманов [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2023. – № 2. – С. 84-92. – DOI 10.17116/anaesthesiology202302184. – EDN YWSWOK. 2. Диагностика и интенсивная терапия тромбоэмболических осложнений / Т.И. Акименко, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, А.Е. Филимонов. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 36 с. – (Библиотека педиатрического университета). – ISBN 978-5-907565-85-2. – EDN ОТКТИС. 3. Александрович, Ю. С. Коррекция нарушений гемостаза у детей: Учебное пособие для врачей / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, С. А. Разумов. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 84 с. – (Библиотека педиатрического университета). – ISBN 978-5-907184-39-8. – EDN ZHLOJV. 4. Митрофанов, А. В. Тромбозластография, как метод интраоперационной диагностики изменения активности фибринолиза в зависимости от концентрации севофлюрана,

используемого для поддержания анестезии / А.В. Митрофанов, К.Ю. Красносельский, Ю.С. Александрович // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 149-152. – EDN YPUSFV.

5. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста / В.И. Гузева, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович [и др.]. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2017. – 215 с. – ISBN 978-5-299-00895-1. – EDN YRBFST.

6. Пшениснов, К.В. Массивная кровопотеря в педиатрической практике / К. В. Пшениснов, Ю. С. Александрович // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 70-86. – DOI 10.35754/0234-5730-2020-65-1-70-86. – EDN CFAJVB.

7. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРВИ / А. В. Самородов, К. Н. Золотухин, Д. В. Заболотский [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39-44. – DOI 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44. – EDN EXZCTS.

8. В.В. Рыбьянов, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов Системы прогнозирования риска осложнений при хирургическом лечении заболеваний уха, горла, носа у детей в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах // Анестезиология и реаниматология. 2020. №3. С. 44-51.

9. Александрович, Ю. С. Сепсис новорожденных: Учебное пособие для врачей / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – 176 с. – ISBN 978-5-9908299-7-8. – EDN YKZPBP.

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. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «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».

Официальный оппонент,
Заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО,
з.д.н. РФ, профессор, доктор медицинских наук



Александрович Ю.С.

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики детских болезней, директора Института педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Строзенко Людмилы Анатольевны на диссертационную работу Филипповой Олеси Андреевны на тему «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Филипповой Олеси Андреевны посвящена одной из актуальных проблем современной педиатрии - изучению молекулярно-генетических параметров системы гемостаза в аспекте носительства протромботических полиморфных вариантов генов у новорожденных, имеющих высокий риск развития тромботических осложнений, этиопатогенетическая основа которых пока остается до конца нерасшифрованной, а осложнения, порой являющиеся коморбидными состояниями в периоде новорожденности, часто приводят к развитию инвалидизации, либо летальному исходу.

Не менее важным фактом, определяющим актуальность данной диссертационной работы, является необходимость исследования управляемых (приобретенных) и неуправляемых (врожденных) факторов тромбогенного риска, позволяющих дать персонализированную оценку вероятности развития сосудистых событий. Особенно актуальным в данном научном исследовании является то, что своевременное прогнозирование и диагностика артериальных и венозных тромбозов, позволит уменьшить

частоту сосудистых осложнений у плодов, новорожденных детей и снизить частоту перинатальных потерь.

Еще одно обстоятельство отражает несомненную актуальность данного научного исследования - необходимость создания способов прогнозирования и определения степени риска развития тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Кроме того, хочется отметить, что данные об особенностях распределения полиморфных вариантов генов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма в популяции новорожденных детей немногочисленны, а сведения об их взаимосвязи с состоянием тромбоцитарного, плазменного звеньев гемостаза и их влияния на механизм формирования тромботических осложнений у доношенных новорожденных детей – раритетны.

Таким образом, молекулярно-генетические, клинические, лабораторные исследования, проведенные в работе Филипповой О.А. составляют основу нового научно-практического направления – предиктивной медицины, что является очень важным, т.к. роль генетических предикторов в развитии сосудистых событий, происходящих в неонатальном периоде, остается недостаточно изученной.

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

Исследование выполнено на высоком методологическом уровне с использованием современных информативных методов и высокотехнологического лабораторного оборудования. Молекулярно-генетические исследования выполнены методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени.

Автором сформулирована цель и задачи исследования, название работы соответствует цели исследования. В диссертационное исследование для выполнения поставленных задач было включено 134 новорожденных, из

них 47 детей – основная группа, 66 детей - контрольная группа, 21 ребенок – тестовая группа. Всем пациентам, включенным в исследование проведено молекулярно-генетическое типирование, лабораторные, инструментальные исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логичны и основаны на фактических данных, полученных в диссертационном исследовании.

Достоверность полученных результатов и выводов основывается на обследовании достаточного количества пациентов, использования современных лабораторных и молекулярно-генетических исследований, корректном анализе полученных данных, адекватной статистической обработке.

Основные положения диссертации были представлены на различных организационного и представительского уровня медицинских конференциях и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 научные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получена приоритетная справка (№ 2023105564 от 09.03.2023) на патент «Способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей».

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования Филипповой О.А., в первую очередь, представлена тем, что автором впервые в неонатологической практике на основе молекулярно-генетического и клинического анализа разработана угрозометрическая шкала, которая способствует объективизации оценки степени риска развития сосудистых событий у новорожденных детей, что открывает возможности для своевременной постановки диагноза, выбора оптимальной тактики ведения пациентов и снижения перинатальных потерь.

Впервые установлена роль перинатальных и генетических факторов в развитии тромбозов у доношенных новорожденных детей.

Еще одним несомненным достижением данного исследования является определение атрибутивного вклада в развитие тромбозов материнских факторов (анемия, инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) малого таза, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН); установлено повышение тромбогенного риска для новорожденных детей при наличии у их матерей гестационной артериальной гипертензии, маловодия, синдрома задержки роста плода (СЗРП), преэклампсии, дистресса плода, родоразрешения путем кесарева сечения, хронического пиелонефрита.

Автором установлена ассоциация между показателями гипоксии по шкале Апгар, развитием заболеваний периода новорожденности – инфекционных (ранний и поздний неонатальный сепсис, внутриутробные инфекции), респираторных нарушений (ДН I–III степени) с тромбозами, что доказывает высокую роль данных состояний в развитии тромботических событий у новорожденных детей.

При этом автору удалось убедительно продемонстрировать молекулярно-генетический вклад в высокий риск развития тромбозов, так при носительстве гомозиготного генотипа (редкий аллель) -675 4G/4G гена *PAI-1* вероятность развития тромбоза возрастает в 11 раз, вместе с тем при носительстве гомозиготного генотипа 807 T/T гена *ITGA2* (тромбоцитарного рецептора к коллагену) риск возрастает в 7 раз. В случае сочетания компаундов гомозиготного генотипа (редкий аллель) гена *PAI-1* -675 4G/4G и гомозиготного генотипа (частый аллель) гена F7 G10976A G/G, вероятность развития сосудистых событий увеличивается в 5 раз, при сочетании компаундов гомозиготного генотипа (редкий аллель) гена *PAI-1* -675 4G/4G и гомозиготного генотипа (частый аллель) гена F13 34 G/G риск возрастает в 8 раз, а при ассоциации трех полиморфных замен гомозиготного полиморфизма гена *PAI-1* -675 4G/4G и гомозиготных полиморфизмов гена F7 G10976 G/G и гена F13 34 G/G риск развития возрастает в 7 раз, и в 5 раз

вероятен риск развития сосудистых катастроф при ассоциации гетерозиготных компаундов гена фибриногена и гена тромбоцитарного рецептора фибриногена FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C.

Ещё одна интересная находка этой диссертации в том, что впервые показана протективная роль комбинаций гомозиготного генотипа (редкий аллель) гена PAI-1 -675 4G/4G в сочетании с гетерозиготными генотипами гена фактора F7 G10976A G/A и гена фактора F13 34 G/T, заключающаяся в снижении риска развития тромбозов в 5,5 раз.

Работа выполнена на основе комплексного методологического подхода к изучению наследственных и приобретенных факторов тромбогенного риска у новорожденных детей, на достаточном клиническом материале (обследовано 134 новорожденных детей), с корректной рандомизацией групп, с возможностью проведения целостной статистической обработки полученных данных и предоставления доказательной базы. Автором использованы методы анализа, позволившие ей провести корректную оценку полученных данных, что обеспечивает достоверность сделанных на их основе заключений, выводов и рекомендаций.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимым научным результатом исследования является то, что в реализации артериальных и венозных тромбозов у новорожденных имеет значение мультифакторная составляющая, как соматическая, так и генетическая. Вместе с тем, эффективность рекомендованной и уже внедренной угрозометрической шкалы способствует объективизации оценки степени риска развития сосудистых событий у новорожденных детей, что открывает возможности для своевременной постановки диагноза, выбора оптимальной тактики ведения пациентов и снижения перинатальных потерь.

Наряду с этим, построенная угрозометрическая шкала дает возможность с высокой вероятностью прогнозировать развитие тромбоза у

доношенных новорожденных детей и отнести ребенка к группе повышенного риска.

Весьма ценным обстоятельством является также и то, что способ прогнозирования тромбозов позволяет с чувствительностью 85,7% и специфичностью 92,9% определять степень риска развития тромбоза у доношенных новорожденных.

Таким образом, полученные научные знания по рассматриваемой актуальной проблеме открывают новые возможности персонализированной диагностики, прогнозирования и профилактики факторов риска тромботических осложнений у доношенных новорожденных детей.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные автором результаты по оценке предикторов развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей, основанные на разработанной математической модели прогнозирования с высокой точностью и специфичностью, внедрены в практику работы ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», используются в работе врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров. Разработан и внедрен образовательный цикл повышения квалификации врачей (на 36 учебных часов) «Тромбозы и кровотечения в педиатрии». Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам специалитета и ординатуры в ФГБОУ ВО УГМУ. Разработан Telegram бот «Тромбозик-бот» (@trombolic_bot) для информационной, диагностической и лечебной поддержки врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и др. специальностей по вопросам расчета угрозомерической шкалы, профилактики, определения степени тромбофильного риска и лечения артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей.

Разработанная угрозомерическая шкала позволяет в короткие сроки оценить клинико-anamnestический риск развития тромбозов и рекомендуется для использования в качестве экспресс-диагностики риска развития тромбозов на этапе до молекулярно-генетического исследования с целью начала своевременной профилактики и лечения тромбозов; при проведении генетического исследования и установления генетических признаков позволяет разрабатывать схемы профилактики, лечения и формировать персонифицированные программы наблюдения детей, угрожаемых по развитию сосудистых событий.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Филипповой О.А. является законченным научным исследованием, изложенным на 143 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 таблицами, 5 рисунками, что облегчает анализ представленных результатов. Построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 31 отечественных и 224 зарубежных источника.

Методологический подход и методический уровень работы достаточно высоки.

Во введении автор точно представляет актуальность и важность научного исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретные задачи, необходимые для ее решения.

В первой главе - обзоре литературы, представлено современное состояние проблемы о тромбофилиях и неонатальных тромбозах, механизмах взаимодействия в системе гемостаза при тромбофилических состояниях, о генах участниках гемостатических реакций и фолатного цикла, факторах риска неонатальных тромбозов. Особое внимание уделено особенностям

гемокоагуляции у новорожденных детей и шкалам оценки риска тромбоэмболии.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что большинство исследователей считает необходимым дальнейшее изучение факторов риска развития тромбозов у новорожденных, включая генетические факторы. Раннее выявление возможных факторов риска тромботических осложнений, а также планирование антитромботической терапии и профилактики позволит исключить развитие тромботических осложнений и значительно улучшить общий прогноз у детей периода новорожденности.

Во второй главе диссертации (материалы и методы) графически представлен дизайн диссертационной работы, описаны критерии включения и исключения в исследование, дана характеристика обследуемых групп и проведенные клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе молекулярно-генетические методы диагностики полиморфных вариантов генов ферментов системы гемостаза и фолатного метаболизма. Статистическая обработка материалов исследования выполнена корректно с использованием большого количества разнообразных методов статистического анализа, обеспечивающих высокий уровень доказательности полученных и защищаемых положений диссертации.

В третьей главе дана подробная, с позиций комплексного подхода к оценке состояния здоровья новорожденных, характеристика 134 обследованных детей. Показана этапность проведения исследования.

Автором установлено, что фактором риска тромбоза у новорожденных является мужской пол с повышением вероятности развития тромбоза в 2,5 раза. Определено, средняя и тяжелая гипоксия повышают развитие тромбозов у новорожденных на 79,6%. Установлено повышение атрибутивного риска развития тромбозов у новорожденных на 33,5% или в 4 раза в случае развития РДС и на 83,6 % – при инфекционном процессе (ранний и поздний сепсис, пневмония, кардит, ВУИ). На первом месте среди всех тромбозов выявлены церебральные сосудистые поражения.

В четвертой главе представлена характеристика частоты встречаемости полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолического звеньев гемокоагуляции у детей групп наблюдения. Помимо частоты распределения протромботических полиморфных вариантов генов у новорожденных детей с артериальными и венозными тромбозами, представлена встречаемость их ассоциаций с учетом гендерных характеристик. Отражены не только особенности параметров тромбогенного риска у новорожденных в связи с наличием полиморфизма генов системы гемостаза и фолатного цикла, но и детализированы, практически персонифицированы генетические предикторы, включая компаунды – гетерозигот и гомозигот, позволяющие с высокой вероятностью определить опасность развития тромбоза и сосудистых событий на ранних этапах жизни новорожденного. У детей с тромбозами определена более высокая частота встречаемости гомозиготных вариантов (минорный аллель) гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 -675 4G/4G), гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2 807 T/T), гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 1565 C/C) и гетерозиготного полиморфного варианта гена фибриногена (FGB -455 G/A). Показана протективная роль комбинаций генов факторов VII и XIII в сочетании с геном PAI-1 -675 4G/4G, что значительно уменьшает частоту возникновения тромбозов в периоде новорожденности.

В главе пятой представлена формула прогноза артериальных и венозных тромбозов у детей и способ оценки степени риска развития тромбозов у новорожденных детей, а также разработанная соискателем угрозометрическая шкала тромбофильного риска в неонатальном периоде. Очень ценным является включение в работу экспертной проверки на тестовой группе детей для определения чувствительности и специфичности алгоритма распознавания на риск развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных.

Приведенные соискателем разноплановые клинические ситуации демонстрируют работу построенной прогностической математической модели развития тромбозов у новорожденных доношенных детей.

В заключении автор резюмирует полученные данные собственных исследований, сопоставляет их с данными литературы. Автором сформулировано 6 выводов, полностью соответствующих цели и задачам работы, отражающих её основные положения. Практические рекомендации логичны и вытекают из полученных результатов диссертационной работы.

Автореферат хорошо структурирован, отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями ВАК и в полном объеме отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Диссертационная работа выполнена в соответствии с предъявляемыми современными требованиями, представляет самостоятельное, логически завершенное научное исследование, в котором предложено решение важных научных и практических задач, соответствующих заявленной научной специальности.

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 целом диссертационная работа Филипповой О.А. оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации её автора. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положений выносимых на защиту, полученных результатов и выводов нет.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые имеют дискуссионный характер и не снижают практического значения диссертационного исследования:

1. У какого числа матерей новорожденных детей основной группы был отягощен личный и/или семейный тромботический анамнез? Вы это как-то учитывали?
2. Какова, по Вашему мнению, принципиальная разница между понятиями «тромбофилия» и «факторы тромбогенного риска»?
3. Вы разработали и внедрили в практическое здравоохранение угрозомеретрическую шкалу, Telegram бот «Тромбозик-бот» (@trombosis_bot), есть ли обратная связь с узкими специалистами (акушерами-гинекологами, неонатологами, педиатрами) по регистрации тромбозов у новорожденных и у скольких детей тромботические события удалось предотвратить или отнести ребенка в группу высокого тромбогенного риска для дальнейшего наблюдения и лечения?

Заключение

Диссертационная работа Филипповой Олеси Андреевны на тему «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей», 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 на основе выявления наследственных и приобретенных (перинатальных и неонатальных) факторов тромбогенного риска с высокой вероятностью прогнозировать развитие тромбоза у доношенных новорожденных детей, что позволит уменьшить частоту сосудистых осложнений у плодов, новорожденных детей и снизить перинатальные потери.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных данных, объему проведенных исследований, количеству публикаций диссертационная работа полностью соответствует критериям п.

Сведения о Строзенко Людмиле Анатольевне, докторе медицинских наук, профессоре, выступающем официально оппонентом по диссертации «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей»

Филипповой Олеся Андреевны

1	Фамилия, имя, отчество	Строзенко Людмила Анатольевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.08 Педиатрия 14.01.21 Гематология и переливание крови
5	Ученое звание	Профессор
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент представления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт педиатрии, директор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней.
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 4, 8(3852)566-800 restor@asml.ru, www.asml.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Показатели качества жизни детей с высокими факторами тромбогенного риска. Елизарьева Л.А., Строзенко Л.А., Галактионова М.Ю., Лобанов Ю.Ф., Миллер В.Э. <i>Мать и дитя в Кузбассе.</i> 2020. N 3 (82). С. 10-15. 2. Факторы риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Колесникова М.А., Рычкова О.А., Цыпкина Л.П., Момот А.П. <i>Педиатрии. Журнал им. Г.Н. Сперанского.</i> 2020. Т. 99. № 2. С. 163-172. 3. Генетические предикторы сосудистых осложнений у подростков, занимающихся спортом. Строзенко Л.А., Снигирь О.А., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Пономарёв В.С., Миллер В.Э. <i>Российский педиатрический</i>

	<p>журнал. 2020. Т. 23. № 4. С. 240-247.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Распределение протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровотоочивости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Строзенко Л.А., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Выходцева Г.И., Дорохов Н.А., Зенченко О.А., Пономарев В.С. Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 23. № 2. С. 85-94. 5. Особенности течения гестационного процесса при носительстве генотипов F5L:G(1961)A и F2:G(20210)A и варианты наследования. Николаева М.Г., Строзенко Л.А., Ясафова Н.Н., Момот А.П. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. № 3. С. 50-58. 6. Определение частоты факторов тромботического риска при обследовании детей в центре здоровья. Елизарьева Л.А., Галактионова М.Ю., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Миллер В.Э. Российский педиатрический журнал. 2021. Т. 24. № 6. С. 419-423. 7. Изменение уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Ровда Ю.И., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Зенченко О.А., Пономарев В.С., Голых Л.С. Бюллетень медицинской науки. 2022. № 4 (28). С. 5-12. 8. Изменение показателей системы гемостаза и уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Дорохов Н.А., Голых Л.С., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А. Тромбоз, гемостаз и реология. 2022. № 2. С. 84-90. 9. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Монография. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В., Шахматов И.И., Лыдина И.В., Григорьева Е.В., Белозеров Д.Е., Никитина Д.А., Строзенко Л.А., Петрекова О.В., Беспалова О.В., Ломаяв И.С. Москва, 2022. 10. Скрининг факторов тромботического риска у детей Алтайского края. Пономарев В.С., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Дорохов Н.А., Малюга О.М., Зенченко О.А. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № 1. С. 61-66.
--	--

