

**Отзыв на автореферат диссертации Филипповой Олеси Андреевны на тему
«Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и
венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей»,
представленной к защите на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.21. Педиатрия**

Актуальность избранной темы. Сосудистые тромбозы являются тяжёлым, часто жизнеугрожающим осложнением как заболеваний, так и применения медицинских технологий у пациентов в любых возрастных категориях. Результаты эпидемиологических исследований разных лет свидетельствуют о лавинообразном нарастании частоты выявления как артериальных, так и венозных тромбозов у новорожденных и у детей раннего грудного возраста (Raffini I. et al., 2009 г., Haley K., 2017 г., Rizzi M. et al., 2018 г.). Эксперты в области гематологии связывают данный факт как с развитием и внедрением современных технологий лечения и выхаживания новорожденных детей, так и с накоплением опыта, позволяющим чаще и эффективнее диагностировать неонатальные тромбозы различных локализаций. Однако, небольшое количество имеющихся знаний, в том числе фундаментальных, о подлежащих факторах, провоцирующих перинатальные тромбозы, не позволяет пока разработать высокопредиктивные способы прогнозирования и эффективные стратегии снижения тромбогенных рисков у новорожденных и детей раннего грудного возраста. В совокупности с этим, отсутствие доказательных алгоритмов для терапии реализованных неонатальных тромбозов по-прежнему приводит к потерям жизней детей либо формированию тяжёлых последствий для их дальнейшего здоровья (Воробьев А. В., 2021 г.; van Ommen C. H., 2021 г.).

Исходя из изложенного, выглядит актуальной и значимой целью диссертационного исследования, сформулированная автором: выявить наследственные и приобретённые перинатальные и неонатальные факторы тромбогенного риска у доношенных новорожденных с венозными и артериальными тромбозами и определить их прогностическую значимость в реализации тромбозов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Филиппова О.А. дополнила спектр известных факторов риска и гестационных предикторов реализации тромботических осложнений у новорожденных, изучила и провела сравнительный анализ частоты встречаемости тромбофильно значимых генетических полиморфизмов как в выбранной популяции новорожденных детей, так и их проявленности в группе детей, реализовавших различные тромбозы. На основании полученных результатов и глубокого многоаспектного анализа автором разработан способ прогнозирования и шкала степени риска развития тромбозов у доношенных новорожденных детей. Несомненным достоинством работы является высокая степень предиктивности предложенной автором шкалы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в установлении значимости определённых перинатальных факторов, а также ключевых генетических полиморфизмов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза в реализации рисков неонатальных тромбозов. Особенную ценность представляет шкала степени риска развития тромбозов у доношенных новорожденных детей, разработанная на основании полученных данных выполненного анализа.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений и обусловлена корректным дизайном исследования; достаточным количеством объектов исследования; высоким методологическим уровнем с использованием современных методов эпидемиологического и генетического исследований, а также статистического анализа. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов, содержат признаки новизны и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Диссертация достаточно апробирована и освящена в ведущих рецензируемых журналах. Получена приоритетная справка (№ 2023105564 от 09.03.2023) на патент «Способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей».

Заключение. На основании ознакомления с авторефератом заключаем, что диссертационная работа Филипповой Олеси Андреевны на тему «Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей» по актуальности, новизне полученных результатов, методическому уровню, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения учёных степеней», от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 26.09.2022), предъявляемым к диссертациям, а её автор, Филиппова Олеся Андреевна заслуживает присуждение учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Кандидат мед. наук,
Врач анестезиолог-реаниматолог,
Главный специалист МЗ РФ по неонатологии
в Сибирском Федеральном округе

Ионушене
Светлана Владимировна

Подпись кандидата медицинских наук, Ионушене С.В.. заверяю:

Главный врач ОГБУЗ «Иркутский городской
перинатальный центр
им. акад. М.С. Малиновского,



Ежова
Ирина Всеволодовна

Данные об авторе отзыва и организации:

Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутский городской перинатальный центр имени академика М.С. Малиновского.

664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, д.16

Тел. +7 (3952) 24-29-25

e-mail: adm@irgpc.ru

8 ноября 2023 года

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Филипповой Олеси Андреевны
на тему «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 проблемы неонатальных тромбозов в последние годы приобретает новое звучание в связи с участвовавшими случаями регистрации тромбозов у новорожденных детей, высокой летальности при данной патологии, а также появлением новых диагностических и лечебных технологий в предупреждении и развитии посттромботических осложнений не только у пациентов неонатального периода, но и других возрастных периодов. Дети, перенесшие критические состояния в периоде новорожденности, прошедшие этапы интенсивной терапии и реанимации составляют группу риска по развитию тромбозов в неонатальном периоде, а также по формированию в дальнейшем психоневрологической и соматической заболеваемости, что является междисциплинарной проблемой. Отсутствие единого подхода в области перинатальной гематологии в вопросах стандартизации ранней диагностики, клинического ведения, тактике лечения и последующей реабилитации новорожденных с артериальными и венозными тромбозами требует поиска новых методологических подходов и диагностических критериев данной патологии. Необходимо подчеркнуть важность разработки современных диагностических технологий прогнозирования с определением вероятности инвалидизирующих заболеваний в неонатальном периоде, что позволит с опережением, своевременно и индивидуально проводить профилактику данной патологии, а в случае реализации - раннюю реабилитацию.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Филипповой Олеси Андреевны, посвященной изучению наследственных и приобретенных

перинатальных и неонатальных факторов тромбогенного риска у доношенных новорожденных с венозными и артериальными тромбозами, не вызывает сомнения. Автором поставлена цель, определены задачи, выстроен четкий дизайн с указанием групп пациентов и этапов проведения исследования. Используемые методы статистического анализа отвечают требованиям описательной и аналитической статистики в области медицинских данных.

Научная новизна исследования очевидна и заключается в определении предикторов развития неонатальных тромбозов, включающих комплекс приобретенных («материнских» и перинатальных) факторов и наследственных – генетических факторов. Автором исследования подчеркнуто, что в основе реализации тромбогенного риска лежит сочетанный эффект наследственных и приобретенных факторов риска. Впервые, установлена роль в развитии тромбоза не только моновариантов полиморфизмов генов, но и комбинации генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1-675, фибриногена FGB-455, тромбоцитов ITGA2 807. Кроме того, показана протективная роль комбинаций ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 -675 4G/4G) и фактора 7 (F7 G10976A G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 -675 4G/4G) и фактора 13 (F13 34 G/T) от развития тромбозов у новорожденных детей. На основании комплексного подхода к оценке факторов риска построена прогностическая модель развития тромбоза в неонатальном периоде у доношенного ребенка.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Теоретическая значимость определяется установленными вариантами генов тромбофилии и их комбинаций в качестве предикторов тромбозов, что определяет их клиническое значение. Практическое значение работы заключается, прежде всего, в разработанной автором угрозометрической шкалы и математической модели прогноза развития тромбозов, что позволит в клинической практике проводить своевременную медикаментозную профилактику развития

тромбоза и его осложнений. Эффективность работы модели прогноза с чувствительностью 85,7% и специфичностью 92,9%, проверена на тестовой группе новорожденных детей, где подтверждены ее высокая точность и специфичность.

Результаты исследования внедрены в работу практического здравоохранения и в образовательный процесс на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, базируется на методологических подходах к формированию групп и объемов выборок исследования, современных методах лабораторного анализа и статистической обработки полученных результатов и статистической достоверностью, не вызывает сомнений.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3 научных статьи — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего

Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями и отражает основное содержание диссертации.

Замечаний, имеющих принципиальное значение, к автореферату не возникло.

В порядке дискуссии является возможным обсудить следующие вопросы:

1. Проводился ли анализ влияния препаратов, назначаемых во время беременности и в раннем неонатальном периоде на частоту развития тромбозов у новорожденного?
2. Включались ли в вашу угрозометрическую шкалу показатели тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных?

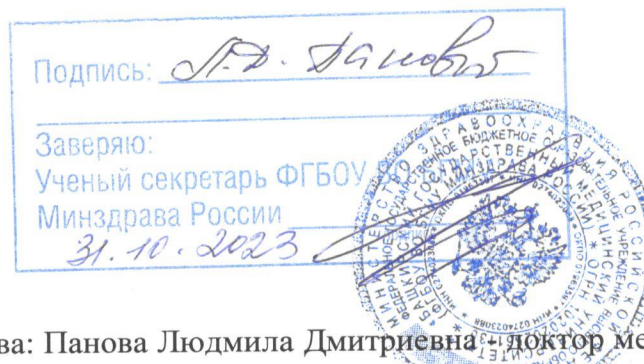
Заключение

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 законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, имеет важное научное и практическое значение для педиатрии, заключающееся в оптимизации диагностики и прогнозирования артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей. Работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751; ред. 26.01.23, №101), предъявляемых Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Филиппова Олеся Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

доктор медицинских наук: *Панова* Панова Людмила Дмитриевна



Сведения об авторе отзыва: Панова Людмила Дмитриевна, доктор медицинских наук (14.01.08– 3.1.21), доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 450008, Россия, Республика Башкортостан, г.Уфа, пр. Ленина, д.3; телефон +7(917) 407-90-54, адрес электронной почты: panov_home@ufacom.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Филипповой Олеси Андреевны
на тему «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 определяется увеличением частоты развития тромбозов у новорожденных детей, являющихся одной из причин летальности в неонатальном периоде. Критерии развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей, а также клиничко-лабораторные показатели неспецифичны или недостаточно чувствительны к прогнозу развития тромбозов. Оптимальные критерии риска развития тромбозов у новорожденных должны основываться на конкретных количественных молекулярных показателях, отражающих клинические феномены развития тромбозов и позволяющие предупреждать возможность развитие тромбозов, и контролировать состояние пациента, корректировать проводимую терапию с учетом индивидуальных показателей.

Актуальность диссертационной работы Филипповой Олеси Андреевны, посвященной изучению негенетических и генетических факторов риска развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей, не вызывает сомнения. Цель и задачи исследования полностью отвечают актуальности озвученной проблемы.

В автореферате четко представлен дизайн исследования, базирующийся на проведении нескольких этапов (I - V) с определением групп наблюдения, методов исследования, разработкой алгоритма прогнозирования риска развития тромбозов и проверкой разработанного решающего правила прогноза. Блок статистического анализа, включает наряду с традиционными методами описательной статистики, методы аналитической статистики – расчетом показателей ассоциативной связи, дискриминантный анализ.

Научная новизна исследования: в результате диссертационного исследования автором были определены факторы риска развития тромбозов у

новорожденных детей: негенетические - «материнские» и неонатальные; генетические - аллель 4G полиморфизма гена PAI-1 -675, аллель A полиморфизма гена FGB -455, моновариантов полиморфизмов генов PAI-1 -675 с генотипом 4G/4G и полиморфизма гена ITGA2 807 с генотипом T/T; а также комбинации 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 G10976A G/G+F13 34 G/G, FGB -455 G/A+ITGB3 1565 T/C. Автором исследования показана протективная, или защитная роль двух комбинаций PAI-1 -675 4G/4G+F7 G10976A G/A, PAI-1 -675 4G/4G+F13 34 G/T от развития тромбозов у новорожденных детей.

Впервые разработана клиническая угрозометрическая шкала для определения степени риска развития тромбозов. Разработана математическая модель прогноза развития артериальных и венозных тромбозов у новорожденных детей с высокой чувствительностью (85,7%) и специфичностью (92,9%) у детей.

Теоретическая значимость исследования заключается в получении новых знаний о факторах, влияющих на возникновение тромбозов у новорожденных детей. Определено клиническое значение негенетических, или приобретённых факторов тромбогенного риска - «материнских» и неонатальных, вносящих определенный количественный вклад в риск развития тромбоза в неонатальном периоде.

Важное практическое значение имеет предложенный автором способ прогнозирования развития артериальных и венозных неонатальных тромбозов. Угрозометрическая шкала оценки степени риска и математическая модель прогноза развития тромбозов рекомендуются автором к применению в работе неонатальных стационаров. Полученные результаты перспективны для дальнейших клинических исследований.

Результаты исследования имеют внедрение в практику работы перинатальных центров: областной перинатальный центр ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». Полученные данные

используются в образовательном процессе на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ.

Достоверность результатов работы подтверждается тщательным планированием дизайна исследования, использованием современных подходов к формированию групп наблюдения, достаточным объемом выборки ($n=132$), современными методами исследования, корректным использованием методов статистического анализа.

Автореферат имеет четкую логическую структуру, его оформление соответствует установленным требованиям. В автореферате отражены все этапы проведенных исследований, раскрыта новизна, теоретическая и практическая значимость. Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, соответствуют цели и задачам исследования.

По результатам диссертационного исследования имеется достаточно количество публикаций, опубликовано 13 печатных работы, из них 3 научных статей — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, получена приоритетная справка на изобретение.

Принципиальных замечаний к автореферату не возникло.

Заключение

Исходя из представленных в автореферате сведений, 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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению предикторов развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей и оценке их клинического значения для здоровья новорожденных детей, и имеющей важное значение для педиатрии. Работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении

учёных степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, ред. от 26.09.2022), предъявляемых Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Филиппова Олеся Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель Челябинского регионального отделения Российского общества неонатологов России
Романенко Владислав Александрович

«08» 11 2023



Подпись д.м.н. Романенко В.А заверяю:
Начальник отдела правового и кадрового обеспечения ГБУЗ ОПС



Соломатова Е.В.

«08» 11 2023

Данные об авторе отзыва и организации:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной перинатальный центр»
Почтовый адрес: 454076 Российская Федерация. Челябинская область, ул. Воровского 70, строение 12.

Телефон (351) 225-24-27

Электронный адрес: guzhelopc@mail.ru

Тел.: +7(351) 240-20-30, доб..1105