

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Черновой Екатерины Владимировны на тему: «Частота встречаемости и клиническое значение генетических полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Болезнь Виллебранда – наиболее частое наследственное нарушение гемостаза, которое имеется у 0,5-1% популяции и обусловлено количественным и/или качественным дефицитом фактора Виллебранда (ФВ). Заболеванию характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений с преобладанием легких и малосимптомных форм и лабораторных показателей (фактора VIII, агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином, ФВ, антигена ФВ), что обусловлено мутациями в гене ФВ. Клинические проявления, требующие лечения, имеются у 1 человека из 10 000, а наиболее тяжелый, 3-й тип болезни Виллебранда, выявляется у 1 из 500 000 в общей популяции.

Важной особенностью заболевания является его гетерогенность: в одних случаях геморрагический синдром не развивается при инвазивных манипуляциях, в других случаях возникают спонтанные кровотечения из внешне интактных слизистых оболочек, прежде всего при приеме малых доз ацетилсалициловой кислоты, что обусловлено дисфункцией тромбоцитов.

В последние годы большое внимание уделяется изучению полиморфизма генов фактора V G1691A (FV Leiden), протромбина G20210A (FII G20210A), тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T), GPIb (A1/A2) для стратификации риска тромбоэмболических осложнений и/или патологии беременности, однако этот вопрос изучен недостаточно.

Таким образом, тема диссертации Е.В.Черновой, посвященной изучению частоты генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбофилией (FV Leiden и FII G20210A) и генами тромбоцитарных

рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) и оценке их влияния на клинические и лабораторные показатели у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, является актуальной для науки и практики.

Научная новизна основных выводов и результатов исследования

Достоверность полученных диссертантом результатов и выводов исследования не вызывает сомнений и обусловлена репрезентативностью выборки пациентов, применением современных сертифицированных методов исследования и выбором адекватных критериев для статистического анализа.

Диссертантом впервые на большой и нозологически однородной группе пациентов (136 женщин с болезнью Виллебранда 1 типа) продемонстрирована высокая частота гомозиготной и гетерозиготной мутации FV Leiden и гетерозиготной мутации FII G20210A по сравнению со здоровыми лицами (30 женщин-доноров в группе контроля).

Впервые показано, что носительство гомозиготной или гетерозиготной мутации FV Leiden и гетерозиготной мутации FII G20210A не уменьшало выраженность геморрагического диатеза при болезни Виллебранда 1 типа и не влияло на лабораторные показатели (антиген фактора Виллебранда, ристоцетин ко-факторную активность фактора Виллебранда и прокоагулянтную активность фактора VIII).

Впервые установлено, что частота полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) при болезни Виллебранда 1 типа аналогична группе контроля и не оказывает влияния на выраженность геморрагического синдрома и лабораторные показатели (антиген фактора Виллебранда, ристоцетин ко-факторную активность фактора Виллебранда и прокоагулянтную активность фактора VIII). Генотип 1a-1b гена тромбоцитарного рецептора GPIIb при болезни Виллебранда 1 типа выявлялся достоверно чаще по сравнению группой контроля, однако это также не влияло на клинические проявления геморрагического синдрома и лабораторные показатели.

Практическая значимость

Диссертационная работа имеет несомненную практическую значимость. Автором установлено, что при болезни Виллебранда 1 типа мутации гена FV (Leiden), гена FII (G20210A) и генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) не влияют на выраженность геморрагического синдрома и лабораторные показатели (антиген фактора Виллебранда, ристоцетин ко-факторную активность фактора Виллебранда и прокоагулянтную активность фактора VIII). Проведенная работа открывает перспективы создания усовершенствованных алгоритмов обследования пациентов с болезнью Виллебранда.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Основные положения научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и лечебно-диагностическую работу СПб ГБУЗ «Городская больница №26».

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в практической деятельности отделений гематологии и в учебной работе при подготовке специалистов в области гематологии и коагулологии.

Структура и содержание диссертации

Название диссертации полностью отражает ее содержание. Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания обследованных пациентов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 120 источников, в том числе 22 отечественных и 98 иностранных авторов, содержит 1 рисунок и 13 таблиц.

Во введении представлена актуальность темы и степень ее разработки, четко сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования.

В обзоре литературы изложены современные представления о структуре и функции фактора Виллебранда, его роли в тромбообразовании, ангиогенезе

и клеточной пролиферации, характеристика болезни Виллебранда, наследственных тромбофилий, факторов свертывания V и II и влияния их полиморфизма на нарушения свертывающей системы крови у беременных, данные о полиморфизме тромбоцитарных рецепторов.

В главе, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, автором подробно представлены обследованные пациенты, критерии включения и исключения, оценка выраженности геморрагического синдрома. Методы исследования свертывающей системы крови включали анализ фактора VIII, агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, ристоцетином и коллагеном, ФВ, антигена ФВ, по показаниям – молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов факторов V и II, генов тромбоцитарных рецепторов GPIb и GPIIIa, гена интегрина α -2 GPIa.

В главе, посвященной результатам собственного исследования, автором представлены данные клинического и лабораторного обследования. Автором установлено, что гетерозиготный полиморфизм генов факторов V и II при болезни Виллебранда 1 типа встречается достоверно чаще, чем в контрольной группе, однако это, как и носительство гомозиготной мутации фактора V, не снижает выраженность геморрагического синдрома и не влияет на лабораторные характеристики фактора Виллебранда. Полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов GPIIIa (1a/1b), гена интегрина α -2 GPIa (C807T), GPIb (A1/A2) часто встречался как при болезни Виллебранда 1 типа и в контрольной группе и не оказывал влияния на выраженность геморрагического синдрома.

В заключении отражены основные результаты проведенного исследования, проведено их обобщение и сравнение с результатами, представленными в мировой литературе.

Выводы диссертации корректны и в полной мере основаны на полученных результатах.

В автореферате представлено краткое аналитическое изложение наиболее важных результатов исследования. Автореферат написан в

соответствии с существующими требованиями, полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание. Тема диссертационной работы соответствует заявленной научной специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Результаты исследования доложены на ряде российских и международных конференций. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеются вопросы дискуссионного характера.

1. Валидированы ли использованные в диссертации опросники для определения тяжести геморрагического синдрома и объема менструальной кровопотери при болезни Виллебранда?

2. Проводился ли анализ зависимости клинико-лабораторных показателей в зависимости от приема эстроген-содержащих препаратов?

3. Имелись ли в анамнезе у пациентов с болезнью Виллебранда беременности и, если да, имелись ли осложнения в ходе беременности?

4. Как, по мнению автора, влияет концентрация фактора VIII на частоту тромбоэмболических осложнений при болезни Виллебранда в сочетании с полиморфизмом факторов V и II?

Заключение

Диссертационная работа Черновой Екатерины Владимировны «Частота встречаемости и клиническое значение генетических полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора А.В. Колоскова, является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по оценке частоты и клинического значения основных генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбофилией (FV Leiden и FII G20210A), и полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIb (A1/A2), интегрин α -2 GPIa (C807T), GPIIb/IIIa (1a/1b) при

болезни Виллебранда 1 типа, что имеет важное научно-практическое значение для гематологии.

По актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Е.В.Черновой полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови.

Профессор, выполняющий лечебную работу,
кафедры последипломного медицинского образования
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский
государственный университет"
доктор медицинских наук профессор А.Н.Богданов

21 апреля 2020 года

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9.
Тел: +7 (812) 328-20-00. Эл.почта: spbu@spbu.ru

Подпись профессора А.Н. Богданова заверяю:

*Заместитель начальника
Управления*



Краснога Е.П.
21.04.2020