

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Д.М.Н.



И.В. Парамонов

«27» апреля 2020 г.

ОТЗЫВ

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

Актуальность диссертационной работы

Стратификация тромботических и геморрагических рисков является важной задачей для большинства врачей. Широкое внедрение в клиническую практику антикоагулянтной и антиагрегантной терапии позволило, с одной стороны, добиться значительных успехов в лечении и профилактике тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но, с другой стороны, создало риск развития спонтанных и/или трудно контролируемых кровотечений.

Наиболее распространенной геморрагической коагулопатией является болезнь Виллебранда – наследственное нарушение гемостаза, обусловленное количественным и/или качественным дефицитом фактора Виллебранда, одного из важнейших белков свертывающей системы крови. Клинической особенностью болезни Виллебранда является «мягкий» и «спонтанный» характер геморрагического диатеза. Известен факт развития геморрагического диатеза, иногда значительного, у пациентов с болезнью

Виллебранда в ответ на назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты, что хорошо объясняется наличием у пациентов с данным заболеванием дисфункции тромбоцитов.

В последние годы большое внимание уделяется изучению полиморфизма генов фактора V G1691A (FVLeiden), протромбина G20210A (FII G20210A), тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) с целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений и/или репродуктивных проблем у женщин с тромботическим механизмом их патогенеза. В тоже время известно несколько случаев носительства гетерозиготных мутаций гена фактора V G1691A (FVLeiden) или гена протромбина G20210A (FII G20210A) у пациенток с болезнью Виллебранда, имеющих достаточно яркие проявления геморрагического диатеза.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным исследование частоты встречаемости основных генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией (VG1691A (FVLeiden) и G20210A (FII G20210A)), а также полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) и оценка их влияния на проявления геморрагического диатеза и лабораторные показатели у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа.

Новизна исследований и полученных результатов

Впервые на большой и нозологически однородной группе пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, продемонстрирована высокая частота встречаемости гомозиготной и гетерозиготной мутации FV Leiden, а также гетерозиготной мутации FII G20210A по сравнению с группой здоровых женщин - доноров крови.

Показано, что носительство гомозиготной или гетерозиготной мутации FV Leiden, а также гетерозиготной мутации FII G20210A не уменьшало выраженность клинических проявлений геморрагического диатеза у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, а также не оказывало влияния на

лабораторные характеристики антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag), ристоцетин ко-факторной активности фактора Виллебранда (vWF:RCo) и прокоагулянтную активность фактора VIII (FVIII:C).

Выявлено, что частота встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) у пациенток с диагностированной болезнью Виллебранда 1 типа не имела статистически значимых различий по сравнению с группой здоровых женщин – доноров крови и оказалась широко распространенным явлением, не влияющим на степень выраженности геморрагического диатеза и лабораторные характеристики (vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C). При этом генотип 1a-1b гена тромбоцитарного рецептора GPIIb, частота встречаемости которого у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа была достоверно выше по сравнению с таковой у здоровых женщин-доноров крови, также не оказывал влияния на клинические проявления геморрагического диатеза и лабораторные показатели.

Достоверность результатов исследования и обоснованность выводов

Работа Е.В. Черновой выполнена по типу случай-контроль: проведен анализ анамнестических, лабораторных, молекулярно-генетических показателей 136 пациенток с болезнью Виллебранда (с 2011 по 2017 год) а также 111 здоровых женщин – доноров крови (группа сравнения).

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Черновой Екатерины Владимировны основаны на результатах обследования значительного числа женщин с болезнью Виллебранда, которые были обработаны с применением современных статистических методов и не вызывают сомнений. Сформулированные выводы и выносимые на защиту положения обоснованы содержанием работы и следуют из ее результатов.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

Результаты, полученные Е.В. Черновой в ходе выполнения диссертационного исследования, имеют несомненную научную и теоретическую значимость. У пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, продемонстрирована высокая частота встречаемости гомозиготной и гетерозиготной мутации FV Leiden, а также гетерозиготной мутации FII G20210A по сравнению с группой здоровых женщин - доноров крови. Носительство гомозиготной или гетерозиготной мутации FV Leiden, а также гетерозиготной мутации FII G20210A не уменьшает выраженность клинических проявлений геморрагического диатеза у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа, а также не оказывает влияния на лабораторные характеристики.

Частота встречаемости полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GPIIb (1a/1b), GPIa (C807T) и GPIb (A1/A2) у пациенток с диагностированной болезнью Виллебранда 1 типа не имеет статистически значимых различий по сравнению с группой контроля здоровых женщин – доноров крови и не влияли на степень выраженности геморрагического диатеза и лабораторные характеристики (vWF:Ag, vWF:RCo, FVIII:C). При этом генотип 1a-1b гена тромбоцитарного рецептора GPIIb, частота встречаемости которого у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа была достоверно выше по сравнению с таковой у здоровых женщин-доноров крови, также не оказывала влияния на клинические проявления геморрагического диатеза и лабораторные показатели.

Результаты исследования, полученные Черновой Е.В., внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, в лечебно-диагностическую работу СПб ГБУЗ «Городская больница №26».

Оценка оформления диссертации, ее завершенности

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 22 отечественных и 98 зарубежных авторов. Диссертационная работа изложена на 106 страницах компьютерного текста, оформлена в соответствии с существующими требованиями, содержит 1 рисунок и 13 таблиц.

В качестве замечания следует отметить встречающиеся в тексте диссертационной работы стилистические и грамматические погрешности, а также некоторые отклонения оформления, которые не влияют на общее положительное впечатление от работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Черновой Екатерины Владимировны на тему: «Частота встречаемости и клиническое значение генетических полиморфизмов у пациентов с болезнью Виллебранда», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Андрея Викторовича Колоскова, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи: оценки частоты встречаемости и 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) у пациенток с болезнью Виллебранда 1 типа.

Диссертационная работа соответствует критериям установленным п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» утвержденными постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, в

редакции постановления Правительства РФ «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» 22 апреля 2020 года протокол № 5.

Заведующая лабораторией иммуногематологии
ФГБУН «Кировский НИИ гематологии
и переливания крови ФМБА России»,

кандидат медицинских наук



Е.В.Бутина

“24” апреля 2020 г.

Адрес: 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д.72.

Телефон: (8332)54-17-70

Электронный адрес: mail@niigpk.ru

Должность и подпись Е.В.Бутиной заверяю

Заместитель директора по научной

работе, доктор биологических наук



К.А. Воробьев