

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Лугачёвой Юлии Геннадьевны «Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы

Пациенты со сложными врожденными пороками сердца, кардиомиопатиями, аритмическими синдромами, с имплантированными антиаритмическими устройствами, сосудистыми протезами и клапанами заведомо входят в группу риска развития различных осложнений (в том числе тромбозов различной локализации) как в до, так и в послеоперационном периоде. Развитие кардиохирургии дает возможность оказания высокотехнологичной помощи тем пациентам, для которых это не представлялось возможным еще совсем недавно. Хирургическое вмешательство у пациентов с ВПС синего типа всегда нарушает гемостатический баланс и является провоцирующим фактором для возникновения патологической цепочки тромбообразования, которая иногда может носить жизнеугрожающий характер. Венозные тромбозы и тромбоэмболии в 25% случаев являются причиной летального исхода у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. Нет сомнения в том, что сочетание гемодинамических нарушений у пациентов с врожденными пороками сердца с наследственными аномалиями свертывающей системы является определяющим фактором для развития тромботических осложнений у

детей с врожденными пороками сердца, в том числе и успешно прооперированных пациентов. Исследование полиморфизма генов, участвующих в системе свертывания крови является актуальным в плане оценки риска развития тромботических осложнений у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями сердца.

Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации

Результаты, полученные автором, позволили впервые оценить вклад носительства полиморфных вариантов генов факторов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза: *FII* (фактор II), *FV* (фактор V), *FVII* (фактор VII), *FXIII* (фактор XIII), *FGB* (фактор I), *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена I типа) и *ITGA2* (рецептор тромбоцитов к коллагену), *ITGB3* (рецептор тромбоцитов к фибриногену), а также генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR 677 C>T* (метилентетрагидрофолатредуктазы), *MTHFR 1298 A>C* (метилентетрагидрофолатредуктазы), *MTR 2756 A>G* (B₁₂-зависимой метионинсинтазы), *MTRR 66 A>G* (метионинсинтазыредуктазы) в реализации тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. А комплексный анализ тромбоцитарного и плазменного компонента системы гемостаза позволил сделать вывод о необходимости проведения молекулярно-генетических методов исследования системы гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Новизной исследования отличаются данные, свидетельствующие о роли наследственных факторов генов системы гемостаза в реализации тромботических осложнений, в частности, о носительстве гетерозиготного генотипа *GA* гена фактора *II* в группе пациентов с функционально единственным желудочком на этапах хирургической коррекции врожденного

порока сердца. В группе пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом в анамнезе статистически значимо преобладал *GG* генотип гена фактора *VIII*.

Впервые у пациентов с функционально единственным желудочком сердца установлена взаимосвязь носительства полиморфных вариантов генов *FVII* и ингибитора активатора плазминогена I типа (*PAI-1*) с концентрацией фактора *VII* и *PAI-1* в плазме крови. При анализе носительства полиморфных вариантов исследуемых генов ферментов фолатного цикла и уровня гомоцистеина определено, что у носителей *TT* генотипа гена фермента *MTHFR C677T* (метилентетрагидрофолатредуктазы) выявлена взаимосвязь с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследование был включен 191 ребенок в возрасте от периода новорожденности до 17 лет, из них 102 пациента с функционально единственным желудочком сердца и 89 практически здоровых детей. В работе использованы современные методы молекулярно-генетического анализа лиц, полученные методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени. Лабораторные исследования системы свертывания гемостаза, включая оценку показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза, маркеров активации системы гемостаза проведены на сертифицированном оборудовании.

В ходе исследования ретроспективно был проведен анализ результатов молекулярно-генетического тестирования генов системы гемостаза и

ферментов фолатного цикла у пациентов с функционально единственным желудочком сердца с тромбозом и без тромбоза в анамнезе.

Диссертационная работа Лугачёвой Ю.Г. выполнена на высоком методологическом уровне. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным комплексом лабораторных исследований в соответствии с поставленными в работе целью и задачами. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логичны и основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные в диссертационной работе Лугачёвой Ю.Г. по исследованию полиморфизма генов, кодирующих факторы системы гемостаза: *F II 20210 G>A* (фактор II), *F V 1691 G>A* (фактор V, Лейденская мутация), *F VII 10976 G>A* (фактор VII), а также фермента фолатного цикла: *MTHFR 677 C>T* (метилентетрагидрофолатредуктазы) являются значимыми для оценки группы высокого тромбогенного риска у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапах гемодинамической коррекции порока. Принципиально важным является проведение молекулярно-генетического исследования для оценки тромбогенного риска до выполнения гемодинамической коррекции врожденного порока сердца.

Сформулированные автором диссертационной работы практические рекомендации могут учитываться при проведении гемодинамической коррекции врожденного порока не только у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, но и перед проведением других хирургических вмешательств. Обнаружение генетических маркеров

тромбофилических состояний позволит значительно повысить возможности проведения адекватного патогенетического лечения и профилактики осложнений при оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи.

Общая характеристика структуры, объема и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста, оформление диссертации соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011, состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Материалы диссертации наглядно иллюстративны 38 таблицами, представлены 6 рисунками. Завершает диссертацию список литературы, включающий 205 источников, из них 51 на русском языке и 154 на иностранном.

Во введении автор убедительно обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретные задачи, необходимые для ее решения.

Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников. Соискатель проанализировал в обзоре литературы существующие представления о роли генетических факторов риска в современной модели развития тромбофилических состояний. Представил особенности функционального состояния системы гемостаза у детей и дал характеристику проводимой гемодинамической коррекции врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком.

Анализ литературы свидетельствует о том, что несмотря на современные успехи в области кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, имеются

проблема в изучении молекулярно – генетических механизмов развития тромбозов. Не определена роль генетических маркеров для оценки риска развития тромботических осложнений на этапах гемодинамической коррекции врожденного порока у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, а также алгоритм профилактики в данной группе пациентов далек от окончательного разрешения и требует проведения комплексных исследований.

В главе «Материал и методы исследования» дана характеристика изучаемых групп и используемые лабораторные методы исследования.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 7 частей. Результаты изложены автором последовательно, логично, материал представлен в таблицах и рисунках.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автором представлен анализ, который позволил получить новые научные данные, являющиеся важными в теоретическом и практическом отношении.

Все вышеизложенное, свидетельствует о разносторонности выполненной работы и ее высокой значимости для кардиохирургии.

Выводы и практические рекомендации вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и являются решением поставленных задач.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты молекулярно-генетического анализа генов системы гемостаза и фолатного цикла могут быть использованы в клиниках, занимающихся диагностикой и лечением врожденных пороков сердца для своевременной профилактики и коррекции терапии тромботических осложнений у пациентов во время проведения хирургического лечения.

Новые научные данные и выводы диссертации необходимо использовать в лекционном материале, на практических занятиях со студентами лечебных факультетов медицинских вузов, а также в практической деятельности кардиологов, педиатров и кардиохирургов.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных периодических журналах, включенных в перечень ВАК РФ. Автореферат и публикации соискателя в полной мере соответствуют основным положениям, выводам и рекомендациям диссертации.

Автором лично проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов факторов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла, определение содержания концентрации факторов плазменной и фибринолитической систем в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа, анализ данных литературы и историй болезни, а также самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных, их анализ и описание.

Анализ представленной диссертационной работы позволяет дать ей положительную оценку.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (медицинской науки), а именно п. 1 «Врожденные аномалии сердца у взрослых и детей», п. 11 «Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний», п. 13 «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией» и формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология

(медицинской науки), а именно п. 1 «Исследование особенностей этиологических факторов, обуславливающих их патогенное воздействие на организм, и характера взаимодействия этих факторов с рецепторными системами организма».

Вопросы, замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Лугачёвой Юлии Геннадьевны на тему «Взаимосвязь генетических протромботических полиморфизмов с состоянием тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки), является научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, которые можно квалифицировать как новое решение научной задачи, имеющей существенное значение для современной кардиологии, а именно для понимания молекулярно-генетических механизмов развития тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

По актуальности темы, методическому уровню и объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов, количеству публикаций, диссертационная работа Лугачёвой Юлии Геннадьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (ред. от 28.08.2017), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Главный научный сотрудник отделения
хирургии детей старшего возраста с
врожденными пороками сердца

ФГБУ «НМИЦ ССХ

им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ

доктор медицинских наук,

Астраханцева Т.О.

12.03.2018 г.

Подпись доктора медицинских наук Астраханцевой Т.О. “УДОСТОВЕРЯЮ”

Ученый секретарь ИКХ им. В.И. Бураковского

ФГБУ «НМИЦ ССХ

им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор



Кокшенев И.В.

Сведения об авторе отзыва:

Астраханцева Татьяна Олеговна - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, отделения хирургии детей старшего возраста с врожденными пороками сердца, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, toastrakhantseva@bakulev.ru, 8 (495) 414-78-02.