

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Зозули Надежды Ивановны на диссертационную работу Флоринского Дмитрий Борисовича на тему «Структура и клиничко–лабораторная характеристика редких коагулопатий у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена проблеме редких геморрагических коагулопатий и является чрезвычайно актуальной ввиду вариабельности клинического фенотипа в данной группе нарушений плазменного гемостаза, отсутствии специфических проявлений, характерных для конкретных дефицитов факторов, недостаточной настороженности врачей различных специальностей в отношении возможного наличия редких дефицитов факторов и, как следствие, несвоевременной диагностики и неадекватного лечения пациентов. Таким образом, проблема диагностики и выбора оптимальной терапии для пациентов с редкими наследственными коагулопатиями стоит достаточно остро.

К редким нарушениям свертывания крови относят моногенные коагулопатии, вызванные дефицитом плазменных белков, участвующих в гемостазе, не относящиеся к болезни Виллебранда и гемофилии, и включают наследственные дефициты или аномалии фибриногена, протромбина (фактора II), факторов свертывания крови V, VII, X, XI, XII, XIII. Все эти нарушения в подавляющем большинстве случаев приводят к нарушениям формирования фибрина. Клинические исследования для редких дефицитов факторов ограничены их низкой распространенностью в популяции - от 1 на 500 000 для дефицита VII фактора до 1 на 2 000 000 для дефицита протромбина и фактора XIII. Сведений об эпидемиологических характеристиках редких наследственных коагулопатий в детской популяции не имеется.

Ввиду низкой частоты встречаемости редких нарушений плазменного гемостаза особенно острой является проблема своевременной диагностики и определения тактики последующего лечения пациента на протяжении жизни. Для установления диагноза требуется тщательная оценка клинических данных, сбор анамнеза, наличие хорошо оснащенной лаборатории, информированность специалистов в отношении возможного наличия наследственной патологии, сопряженной с геморрагическими проявлениями.

Отдельно стоит упомянуть, что все представленные проблемы являются общемировыми. В связи с редкой встречаемостью данной патологии все протоколы терапии основаны на мнениях экспертов, а не на данных крупномасштабных исследований. Рандомизированные исследования в отношении редких наследственных коагулопатий не проводились. В связи с вышеизложенным данная диссертационная работа с оценкой клинико-лабораторных особенностей редких коагулопатий в крупнейшей когорте у 206 пациентов детского возраста, безусловно, является крайне ценной и вносит значимый вклад в улучшение диагностики и терапии пациентов с редкими коагулопатиями по всему миру.

В диссертационной работе рассмотрены основные аспекты распространенности, особенностей диагностики и клинического течения пациентов с различными дефицитами факторов свертывания крови и их комбинациями. Представлена роль каждого из рассматриваемых факторов, в системе гемостаза. Предложены лечебные алгоритмы ведения данной группы пациентов с учетом недоступности некоторых видов терапии у пациентов Российской Федерации на сегодняшний день.

Данная работа является крайне актуальной и современной, так как в ней собраны крупные данные по крайне редким патологиям, в детской популяции, которые позволили сформулировать конкретные рекомендации для данной группы пациентов.

## **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

В своей работе автор впервые проанализировал большую группу детей с редкими наследственными коагулопатиями и обозначил особенности клинических проявлений в зависимости от вида дефицита фактора. Установлено, что наиболее часто серьезные кровотечения, такие как кровотечение из пуповинного остатка, кровотечения в ЦНС, гемартрозы, гематомы мягких тканей возникают при дефицитах протромбина, X и XIII факторов. Проведен анализ структуры и частоты встречаемости различных видов редких коагулопатий у пациентов детского возраста в Российской Федерации. Обозначена медиана возраста первых клинических проявлений, представлена зависимость дебюта заболевания с активностью дефицитного фактора свертывания крови.

Одним из важных аспектов данной работы является определение корреляции между степенью снижения активности дефицитного фактора и выраженностью геморрагического синдрома. Автором продемонстрирована статистически достоверная взаимосвязь данных параметров для некоторых коагулопатий, в том числе для дефицита фактора XIII, диктующая необходимость проведения специфического профилактического лечения пациентов с активностью фактора XIII ниже 5% во избежание развития жизнеугрожающих кровотечений, характерных для данного дефицита.

Впервые представлены данные исключительно о детской популяции, что является особенно ценным для раннего определения особенностей ведения данных пациентов в различных клинических ситуациях на протяжении жизни в дальнейшем, в том числе при проведении инвазивных вмешательств, беременности и родах и др.

## **Практическая значимость работы и рекомендации по использованию результатов диссертации**

Автором данной работы оценена распространенность, клинические особенности, выраженность геморрагического синдрома при различных редких

дефицитах факторов свертывания крови. Определена предиктивная способность детского опросника кровоточивости РВQ для решения вопроса о необходимости проведения обследования пациентов, а также оценена его специфичность для пациентов с редкими наследственными коагулопатиями. Особое внимание уделено пациентам с дефицитом фактора XII. Проанализировано 92 пациента с данной патологией и не выявлено как геморрагических осложнений во время оперативных вмешательств, так и тромботических эпизодов, что позволило автору утверждать, что дефицит фактора XII является лабораторной находкой и не требует проведения дополнительной гемостатической или антитромботической терапии. В то же время автором обозначена роль данного фактора в тромбообразовании и его возможном антитромботическом эффекте.

Результаты диссертационной работы Флоринского Д. Б. могут быть использованы в работе врачей-гематологов, педиатров, врачей лабораторной практики, а также других специалистов, принимающих участие в диагностике и лечении пациентов с заболеваниями крови и различными проявлениями повышенной кровоточивости. Также результаты работы могут стать основой будущего регистра редких наследственных коагулопатий на территории Российской Федерации.

### **Оценка оформления диссертации, ее завершенности**

Представленная диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 118 страницах, состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследования, заключение, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и приложения. В работе содержится 30 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает в себя 159 источников (11 – отечественных, 148 – зарубежных).

В обзоре литературы представлены основы физиологии функционирования плазменной системы гемостаза, а также разделы, посвященные каждой из

рассматриваемых нозологических форм. Для каждого из редких дефицитов факторов свертывания крови охарактеризованы особенности эпидемиологии, клинической картины, а также возможности диагностики, лечения и профилактики с применением современных лекарственных препаратов.

Безусловным достоинством обзора литературы является глубина литературного поиска, четкий стиль изложения материала.

Глава материалы и методы исследования содержит подробное и доступное для понимания описание использованных исследовательских приемов. Отдельно следует подчеркнуть использованное автором масштабное анкетирование регионов Российской Федерации с целью определения частотных характеристик детей с редкими коагулопатиями, а также особенностей клинического течения заболевания при различных видах патологии.

Результаты собственных исследований изложены последовательно и логично. Каждая таблица и рисунок находят соответствующее текстовое воплощение, дающее конкретное представление о фактическом материале.

Выводы диссертации сформулированы четко и отражают важнейшие положения проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам и согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Работа является последовательной, логичной и завершенной. Представленная работа свидетельствует о достаточно высоком уровне компетентности автора в вопросах физиологии и патологии гемостаза. Спектр использованных методов исследования отражает высокий методический уровень организации исследования.

Автореферат диссертации написан и оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ, соответствует диссертационной работе.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 7 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на 4 крупных конгрессах, в том числе международных.

Принципиальных замечаний и возражений по материалам диссертации, а также сделанным автором выводам не имеется.

### **Замечания и вопросы**

В качестве замечания по поводу содержания работы хотелось бы отнести отсутствие разделения пациентов с дефицитом фибриногена на гипофибриногемии и дисфибриногемии. Учитывая, что только у 8-ми пациентов со снижением содержания фибриногена обнаружены патологические варианты мутаций, возникает ряд вопросов:

1. Каким образом проводилась дифференциальная диагностика гипофибриногемии и дисфибриногемии? Проводилось ли определение антигена фибриногена?

2. Были ли зарегистрированы тромботические события в группе пациентов с низкой концентрацией фибриногена?

3. Как по Вашему мнению, достаточно ли для установления диагноза наследственного комбинированного дефицита К-зависимых факторов свертывания крови семейного анамнеза наличия геморрагических проявлений вкупе с лабораторным подтверждением характерных гипокоагуляционных нарушений при отсутствии выявления мутаций в генах *VKORC1* и *GGCX*?

Данные замечания не являются принципиальными, не умаляют ценности работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Флоринского Дмитрия Борисовича на тему «Структура и клиничко-лабораторная характеристика редких коагулопатий у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук Жаркова Павла Александровича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – оценки структуры редких коагулопатий и анализ их клиничко-лабораторных особенностей у детей.

По объему проведенного исследования, уровню его исполнения, глубине анализа полученных результатов, их научной и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Флоринский Д.Б. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. - Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Зозуля Надежда Ивановна

125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4  
+74956122912  
Zozulya.N@blood.ru



«17» октябрь 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук Зозули Надежды Ивановны заверяю,  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук Джулакян Унан Левонович



## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Флоринского Дмитрия Борисович на тему «Структура и клинико-лабораторная характеристика редких коагулопатий у детей», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

№ п/п	Ф.И.О.	Год рождения, гражданств	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Учёная степень с указанием шифра специальности и по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы
1.	Зозуля Надежда Ивановна	1972, Российская Федерация	заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушенной гемостаза, врач-ведущий научный сотрудник, доктор Медицинских наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр	Доктор Медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности и 14.01.21. - Гематология и переливание крови	-	14.01.21. - Гематология и переливание крови	<p>1. Yastubinetzkaia, O. Liver transplantation in patients with severe hemophilia a / O. Yastubinetzkaia, N. Zozulya, E. Yakovleva // Haemophilia. – 2023. – Vol. 29, No. S1. – P. 139-140</p> <p>2. Методические рекомендации по ведению больных гемофилией А, получающих эмпицизумаб / Т. А. Андреева, П. А. Жарков, <b>Н. И. Зозуля</b> [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 267-280.</p> <p>3. Яковлева, Е. В. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XIII / Е. В. Яковлева, <b>Н. И. Зозуля</b> // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 570-578.</p>

		<p>гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>			<p>4. Причины вариабельности наследственных тромбоцитопатий и варианты проведения гемостатической терапии / <b>Н. И. Зозуля, С. А. Васильев, В. Н. Двирык</b> [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 204.</p> <p>5. Нарушения гемостаза у пациентов с системным А1-амилоидозом / В. А. Хышова, И. Г. Рехтина, <b>Н. И. Зозуля</b> [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 82.</p> <p>6. Результаты проспективного многоцентрового открытого наблюдательного исследования применения нонакога альфа у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В / <b>Н. И. Зозуля, А. Н. Мамаев, С. С. Беляева</b> [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 3. – С. 43-54.</p> <p>7. 13-летний российский опыт проведения индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А / <b>Н. И. Зозуля, П. В. Свириин, Т. А. Андреева</b> [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 28-29.</p> <p>8. <b>Зозуля, Н. И.</b> Развитие нейтрализующих антител при</p>
--	--	---	--	--	---

						применении различных концентратов факторов свертывания крови VIII в лечении гемофилии А / Н. И. Зозуля // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 16-22.
--	--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.  
 На обработку персональных данных согласна.

Доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зозуля Надежда Ивановна



Подпись доктора медицинских наук Зозули Надежды Ивановны заверяю, Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, Унан Леонович Джулакан

«11» сентября 2023 г.


