

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ имени ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 17 ноября 2023 г. №24

О присуждении Флоринскому Дмитрию Борисовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Диссертация «СТРУКТУРА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕДКИХ КОАГУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ» по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови принята к защите 12 сентября 2023 г., протокол заседания №17, диссертационным советом 21.1.025.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997. Г. Москва, ул. Саморы Машела д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017, № 508/нк, (приказ от 24 сентября 2021 года № 974/нк, от 07 декабря 2022 года №1700 об изменении состава).

Соискатель Флоринский Дмитрий Борисович, родился в 1994 году. Окончил в 2018 году Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, по специальности «Педиатрия». В 2018–2020 гг. прошёл обучение в

клинической ординатуре Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия». С 2020 по 2023 проходил аспирантуру в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Гематология». С апреля 2021 года работает в НМИЦ «ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» на должности врача – педиатра в консультативном отделении. Дмитрий Борисович, непрерывно работает в учреждениях здравоохранения 8 год.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Жарков Павел Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий лаборатории патологии гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Зозуля Надежда Ивановна – доктор медицинских наук, заведующий клинко-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра – главный гематолог Министерства обороны Российской Федерации и Главного военно-клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко, дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертационная работа Флоринского Д. Б. является завершённым научно-квалификационным трудом, основанном на собственном, уникальном материале. В работе решена актуальная задача по оценке структуры редких коагулопатий и анализа их клинико-лабораторных особенностей у детей.

Достоверность и обоснованность выводов не вызывают сомнений, исходя из репрезентативности выборки и примененных современных методов статистической обработки. Практические рекомендации четко сформулированы и обоснованы, результаты работы имеют несомненный практический и научный потенциал. Оппонентом Зозулей Н. И. было высказано замечание по поводу содержания работы в отсутствии разделения пациентов с дефицитом фибриногена на гипофибриногемии и дисфибриногемии. Также был сформулирован 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. 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 и не умаляют ценности работы.

Отмечено, что по актуальности темы, методическому уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Флоринского Дмитрия Борисович соответствует требованиям п. 9, п. 10, п. 11, п. 13, п. 14 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.21 г. № 426, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что официальный оппонент, доктор медицинских наук, Зозуля Надежда Ивановна является ведущим специалистом в области гематологии, болезней гемостаза и онкогематологии, ведёт научную работу и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, Рукавицын Олег Анатольевич – ведущий специалист в области гематологии, ведёт научную работу и имеет публикации, близкие к теме защищаемой диссертации. Официальные оппоненты дали своё письменное согласие.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» в своём положительном отзыве, составленном Демиховым Валерием Григорьевичем, утверждённым ректором федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Калининым Романом Евгеньевичем, указала что диссертация Флоринского Дмитрия Борисовича является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по оценке структуры редких коагулопатий и анализа их клинико-лабораторных особенностей у детей.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и количеству публикаций работа соответствует требованиям п. 9, п. 10, п. 11, п.13, п. 14, раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Флоринский Дмитрий Борисович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол № 1/н от «4» октября 2023 года.

Выбор ведущей организации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации» основывается на том, что учреждение известно своими исследованиями в области гематологии и гемостаза, а также публикациями, близкими к теме защищаемой диссертации, способно оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов и дало своё согласие.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе 7 по теме диссертации, из них 7 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Наиболее значимые работы:

1. **Флоринский, Д. Б.** Редкие коагулопатии / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 54-63. Степень участия 90%.

2. **Флоринский, Д. Б.** Терапия редких коагулопатий / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 71-76. Степень участия 90%.

3. **Д. Б. Флоринский** Дефицит XIII фактора - там, где мы можем спасти / Д. Б. Флоринский, А. В. Пшонкин, А. В. Полетаев [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 90-94. Степень участия 90%.

4. **Д. Б. Флоринский** Редкие коагулопатии у детей: на пути к созданию локального регистра / Д. Б. Флоринский, А. В. Пшонкин, А. В. Полетаев [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 61-69. Степень участия 90%.

5. **Д. Б. Флоринский** Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов: клинические наблюдения / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков, А. В. Пшонкин [и др.] // . – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 104-109. Степень участия 90%.

6. **Д. Б. Флоринский** Дефицит XII фактора у детей: коагулопатия или лабораторная находка? / Д. Б. Флоринский, П. А. Левин, А. В. Пшонкин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 50-55. Степень участия 90%.

7. **Флоринский Д.Б., Жарков П.А., Алейникова О.В., Новичкова Г.А.** Выявляемость редких коагулопатий у детей в Российской Федерации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(1):78-83 Степень участия 90%.

Во всех вышеуказанных публикациях можно отметить высокую степень личного участия автора: выполнение диагностических исследований и ведение базы данных пациентов, разработка дизайна исследования, формулирование целей и задач, сбор и анализ материала и литературных данных. Опубликованные в журналах «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» «Тромбоз, гемостаз и реология» статьи «Выявляемость редких коагулопатий у детей в Российской Федерации» и «Редкие коагулопатии у детей: на пути к созданию локального регистра» являются наиболее значимыми работами по теме диссертации. В них отражены концептуальные основы, которые легли в основу данной диссертационной работы.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от:

Лариной Любови Евгеньевне – кандидата медицинских наук, доцента кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Яковлевой Елены Владимировны – кандидата медицинских наук, научного сотрудника Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фечиной Ларисы Геннадьевны – кандидата медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Областная детская клиническая больница (ГАУЗ СО ОДКБ)

Фечиной Ларисой Геннадьевной было высказано пожелание автору в дальнейшем продолжить и углубить исследования в данной области. Все отзывы положительные, в них отмечена высокая актуальность темы исследования, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы. Критических замечаний в отзывах, поступивших на автореферат диссертации Флоринского Дмитрия Борисовича, не содержится.

Диссертационный совет отмечает актуальность и значимость выполненной работы. Теоретическая **значимость** исследования обоснована тем, что впервые полученные данные позволили углубить фундаментальные знания и понимание особенностей диагностики, клинических проявлений и возможности терапии у пациентов детского возраста с редкими коагулопатиями. **Расширить возможности понимания** при каких значениях активности дефицитного фактора можно ожидать более тяжелые проявления геморрагического синдрома в зависимости от вида дефицита.

Соискателем **впервые** проанализирована **значительная** группа пациентов детского возраста с редкими коагулопатиями, общее число составило 114

пациентов. Данные пациенты были разбиты на группы по группам изолированных и комбинированных дефицитов, и каждая группа анализировалась отдельно. Таким образом было **достоверно показаны** различия между клинической картиной, особенностью диагностики и выраженностью геморрагического синдрома при различных видах дефицитов. Также для каждой из группы **впервые** проводилось исследование корреляции между степенью снижения дефицитного фактора и выраженностью геморрагического синдрома посредством использования детской шкалы кровоточивости RBQ. Также автором рассматривались в совокупности все пациенты с редкими коагулопатиями и сравнивались между собой разные когорты пациентов и на основании данных сравнений **был получен вывод** о том, что наиболее выраженный геморрагический синдром стоит ожидать у пациентов со снижением активности фактора ниже 5% и дебютировавшим в возрасте ранее года.

В работе Флоринского Д. Б. сделан **важный акцент** на пациентах с дефицитом фактора XIII. Данная патология является действительно крайне редкой, связана с трудностями диагностики, но, однако, данные пациенты имеют выраженный геморрагический синдром. В данной когорте пациентов мы видим большое количество кровотечений в ЦНС и также наблюдаем запоздалую диагностику, минимальное время от проявлений геморрагического синдрома до постановки диагноза составляет 2 года. Автором **предлагается заострить** внимание врачей на данной проблеме, **дана рекомендация**: наличие гематомного типа кровоточивости, пупочного кровотечения и/или массивного спонтанного внутричерепного кровотечения у пациента без нарушений со стороны скрининговых коагулологических исследований, требует обследования с целью исключения дефицита фактора XIII. Учитывая большое количество жизнеугрожающих кровотечений у данных пациентов, в том числе внутричерепных кровоизлияний автором **сформулирована рекомендация** о необходимости профилактического введения фактора у пациентов с активностью фактора ниже 5%.

Было **убедительно показано и доказано**, что пациенты с дефицитом фактора XII не имеют проявлений кровоточивости и тромботических осложнений и таким

образом не требует дополнительного профилактического введения СЗП или дополнительной рутинной гемостатической терапии. По данным работы хорошо видно, что пациенты при проведении оперативных вмешательств даже с крайне низкой активностью фактора не имели геморрагических осложнений и соответственно автором не рекомендуется профилактическая терапия СЗП. В то же время автор **еще раз подчеркнул**, что само по себе наличие дефицита фактора XII не объясняет геморрагический синдром и рекомендует обследовать всех пациентов с дефицитом фактора XII и жалобами на геморрагический синдром для исключения конкурентных болезней свертывания крови.

По результатам работы автором **доказаны** следующие аспекты:

- **доказано**, что частота встречаемости редких коагулопатий в Российской Федерации отличается от общемировых данных. Наиболее распространенным является дефицит VII фактора, второе место занимает дефицит фибриногена, далее следует дефицит XI фактора;

- **доказано**, что пациенты с редкими коагулопатиями имеют полиморфные проявления геморрагического синдрома. Однако, для дефицита фактора XIII, фактора XI, фактора VII и дефицита витамин-К зависимых факторов можно выявить характерные клинические проявления;

- **доказано**, что для дефицита фактора XIII выявлена корреляция между выраженностью геморрагического синдрома и количеством фактора. Для дефицитов фактора I, XI и VII корреляции не обнаружено. Несмотря на отсутствие корреляции, при дефиците фактора VII менее 1% наблюдаются достоверно более тяжелые проявления кровоточивости;

- **доказано**, что использование опросника детской кровоточивости RBQ является удобным инструментом для стандартизации геморрагических проявлений, но не может служить единственным критерием необходимости обследования

пациента и не может заменить клиническую оценку пациента и стандартные коагулологические исследования;

- **доказано**, что дефицит XII фактора не имеет геморрагических проявлений и не требует дополнительной рутинной гемостатической или антитромботической терапии.

Автор исследования **впервые продемонстрировал** распространенность редких коагулопатий на территории РФ в детской популяции. Одним из наиболее интересных открытий явилась высокая распространенность дефицита фибриногена, которая отличает нашу страну от других стран по опубликованным данным. Исследователем предложено несколько гипотез, объясняющих данное явление, в то же время наиболее убедительным предстает объяснение особенностью локальной распространенности. В ходе проведенного исследования также была выявлена невозможность использовать детский опросник кровоточивости в качестве скринингового метода для обследования пациентов с редкими коагулопатиями. Автором **безусловно доказана** его низкая чувствительность и невозможность адекватного использования без учета клинической картины, анамнестических данных, а также выявленных изменений в стандартных коагулологических исследованиях. В то же время автор не умаляет достоинства данного опросника и рекомендует его к использованию в рутинной клинической практике как вспомогательный элемент.

Таким образом, полученная картина структуры и клинико-лабораторной характеристики **пополнила** существующие представления о различных геморрагических состояниях в детской популяции. Детальный анализ результатов **продemonстрировал полезность** и необходимость дальнейшей разработки и углубления методик, примененных в исследовании.

Применительно к проблематике диссертации **эффективно использован** комплекс лабораторных исследований, а также современные методы статистической обработки данных. Оценка достоверности результатов исследования выявила, что

работа **построена** на проверяемых данных, может быть воспроизведена в клинической практике, согласуется с опубликованными в зарубежной литературе данными по теме диссертации. **Идея базируется** на анализе и обобщении клинических и лабораторных данных, полученных в ходе ретроспективного исследования у детей и подростков с редкими коагулопатиями. Используются современные методики сбора и обработки информации, выборка пациентов репрезентативна – 206 пациентов, выводы диссертационного исследования обоснованы и получены в соответствии с основными принципами доказательной медицины. **Установлена** взаимосвязь и взаимодополнение авторских результатов с результатами, представленными в независимых отечественных и зарубежных источниках по данной тематике, когда такое сравнение является обоснованным.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном амбулаторном и стационарном приеме пациентов с подозрением на редкие коагулопатии, в непосредственной разработке дизайна исследования, формировании научной базы данных, сборе и обработке информации. Соискателем были сформулированы цель и задачи исследования, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было.

Соискатель Флоринский Дмитрий Борисович аргументированно ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в высокой значимости, актуальности и новизне работы. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи.

Диссертация Флоринского Дмитрия Борисовича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями в редакциях Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №

748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.21 г. № 426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На заседании диссертационного совета 21.1.025.01 от «17» ноября 2023 г., за решение важной задачи-выявления взаимосвязи и стандартизации оценки выраженности геморрагических проявлений в зависимости от степени дефицита фактора свертывания у детей с редкими коагулопатиями-, имеющей существенное значение для специалистов в области гематологии, диссертационный совет принял решение присудить Флоринскому Дмитрию Борисовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 9 – докторов наук по специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 20 против – 0 недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Галина Анатольевна Новичкова

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

«17» ноября 2023 г.



Николай Владимирович Жуков