

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30  
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru  
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

*20.11.2022* № *02-05-835/22*  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Заместитель генерального директора  
по научной работе Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации доктор  
медицинских наук, профессор член-  
корреспондент РАН



\_\_\_\_\_ А.О. Конради

*20.11.2022* 2022 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Шустовой Ольги Николаевны на тему: «Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении» по специальности 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### Актуальность темы исследования

Диссертация О. Н. Шустовой посвящена решению важной для клинической лабораторной диагностики задачи поиска надежных маркеров и предикторов иммунных тромбоцитопений у новорожденных. В своей работе О. Н. Шустова исследовала возможности прогнозирования развития разных форм неонатальной иммунной тромбоцитопении, представляющей серьезную клиническую проблему в связи с возможным развитием опасных кровотечений (в том числе черепно-мозговых) у плода, а впоследствии и у новорожденного. Возникает неонатальная иммунная тромбоцитопения как результат воздействия антитромбоцитарных циркулирующих антител на тромбоциты плода. Такие циркулирующие антитела, относящиеся к классу

иммуноглобулинов G (IgG), вырабатываются организмом матери и начинают проникать в организм плода со второго триместра беременности. В диссертационной работе исследуются факторы, связанные с развитием двух форм иммунных неонатальных тромбоцитопений – трансиммунной (аутоиммунной) и аллоиммунной природы. Автором показано, что при любом типе неонатальной иммунной тромбоцитопении основным информативным показателем являются именно циркулирующие в крови матери антитромбоцитарные антитела.

Актуальность данного исследования не вызывает сомнения, поскольку даже при относительно небольшой встречаемости данной патологии (неонатальная трансиммунная тромбоцитопения – 1-2 случая на 1000 беременностей; неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения – 1 случай на 2000-3000 родов) последствия ее могут вести к глубокой инвалидизации новорожденного. Данные о возможных предикторах неонатальной трансиммунной тромбоцитопении, приводимые в более ранних исследованиях, противоречивы и не дают понятного алгоритма для диагностики данной патологии. Если говорить о природе аллоиммунных конфликтов при аллоиммунной тромбоцитопении, то надо отметить, что подобные исследования для Российской популяции ранее не проводились.

Исследование, проведенное Шустовой О.Н., разделено на два блока: 1) проспективное исследование, посвященное неонатальной трансиммунной тромбоцитопении с включением 100 беременных женщин с диагнозом иммунная тромбоцитопения (ИТП) и 2) ретроспективное изучение факторов риска неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении с включением 27 семей.

### **Научная новизна и практическое значение работы**

Результаты диссертационной работы О. Н. Шустовой достоверно показывают, что у беременной женщины с подтвержденным диагнозом иммунной тромбоцитопении наличие в крови циркулирующих



антитромбоцитарных антител даже в титре 2 является высокочувствительным и специфичным предиктором неонатальной трансиммунной тромбоцитопении у новорожденного. При этом количество тромбоцитов у ребенка значимо отрицательно коррелирует ( $r = -0,749$ ,  $p < 0,001$ ) с титром циркулирующих антител в крови матери.

В работе также изучены ситуации аллоиммунных конфликтов, когда у матери с нормальным количеством тромбоцитов рождается ребенок с неонатальной тромбоцитопенией. И в этом случае циркулирующие в крови матери антитромбоцитарные антитела, которые взаимодействуют с тромбоцитами отца, но не с тромбоцитами матери, являются маркером неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении у ребенка.

В работе О. Н. Шустовой также проведен анализ конфликтов по основным аллоантигенам тромбоцитов в российской популяции. Обнаружено, что конфликты по HPA-1 аллоантигенам составляют 70%, на втором месте конфликты по HPA-15 аллоантигенам – 22%, тогда как в европейских популяциях конфликты по HPA-15 составляют 2 – 4%.

По итогам проделанной соискателем работы предложен понятный и логичный алгоритм дифференциальной диагностики неонатальных иммунных тромбоцитопений.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Шустовой О.Н. основана на достаточном клиническом материале, включающем 100 беременных женщин с диагностированной до или во время беременности иммунной тромбоцитопенией, а в дальнейшем и их новорожденных детей в части, посвященной поиску предиктора неонатальной трансиммунной тромбоцитопении. В раздел исследования, посвященный аллоиммунной неонатальной тромбоцитопении, было включено 27 семей. Выборка не столь велика, но полученные данные наглядно демонстрируют существенную

разницу при анализе конфликтов по основным аллоантигенам тромбоцитов между российской и европейскими популяциями.

Результаты диссертационной работы проиллюстрированы с помощью достаточного количества рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнений, поскольку обеспечена понятным дизайном, логичной формулировкой целей и задач исследования, применением адекватных инструментов статистического анализа полученных данных. Все данные обоснованы, аргументированы и вытекают из существа работы.

По результатам проведенного исследования были предложены и внедрены в научную и практическую работу лаборатории клеточной адгезии НИИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России иммунологические методы для диагностики и прогноза неонатальных иммунных тромбоцитопений.

По результатам диссертации опубликовано 9 научных работ: 5 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, включая 2 статьи в журналах Q1 квартиля, и 4 тезиса. Основные положения диссертации были представлены на Европейском конгрессе по тромбозу и гемостазу (Марсель, Франция, 2018), Национальном конгрессе с международным участием (Москва, Россия, 2014), Объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (Санкт-Петербург, Россия, 2018).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

## **Содержание диссертации**

Диссертационная работа Шустовой О.Н. изложена на 109 страницах и содержит традиционные разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», «Клинические рекомендации», «Выводы» и «Список литературы». Полученные данные находятся в соответствии с поставленными задачами, отражены в выводах и в рекомендациях.

Раздел «Введение» содержит достаточно полную информацию об актуальности, степени разработанности и научной новизне исследования, а также цели и задачах исследования. В разделах «Обзор литературы» и «Обсуждение полученных результатов» автором показано как хорошее знание литературы по изучаемому вопросу, так и способность применить эти знания при планировании работы, постановке задач и анализе полученных данных. Раздел «Материалы и методы» содержит подробное описание используемых методик, дизайны исследований, что позволяет более четко представлять различия в двух частях проводимого исследования. В раздел «Результаты» включено описание полученных автором результатов и решение поставленных в работе задач. Раздел «Обсуждение результатов» написан четко и лаконично, при этом содержит необходимую информацию о соответствии полученных автором результатов и данных, опубликованных другими исследователями.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

В работе предложен перечень лабораторных исследований, необходимых для прогнозирования и диагностики неонатальной иммунной тромбоцитопении. Матерям с ИТП для определения риска развития неонатальной трансиммунной тромбоцитопении у ребенка рекомендовано определять в крови наличие и титр циркулирующих антитромбоцитарных антител, реагирующих с тромбоцитами доноров.

При рождении ребенка с тромбоцитопенией неясного генеза у матери с нормальным количеством тромбоцитов и особенно при наличии в анамнезе



выкидышей и новорожденных с низким количеством тромбоцитов, для диагностики неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении рекомендовано определять в крови матери уровень циркулирующих антитромбоцитарных антител, реагирующих с тромбоцитами отца ребенка (но не реагирующие с тромбоцитами матери). Разработан и апробирован высокочувствительный метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения антитромбоцитарных циркулирующих антител по их реакции с нефиксированными, адгезированными на пластике тромбоцитами донора (диагностика неонатальной трансиммунной тромбоцитопении) или отца ребенка (диагностика неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении). Предложен алгоритм дифференциальной диагностики неонатальных иммунных тромбоцитопений.

#### **Личный вклад автора**

Автором была проанализирована литература, разработан дизайн исследования, проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения. Полученные данные вносились автором в базу для дальнейшей обработки и анализа полученных результатов. Так же автором были проведены исследования с использованием методов иммунохимии (определение антитромбоцитарных ауто- и аллоантител и гликокалицина) и специальных методов, применяемых для работы с тромбоцитами.

#### **Рекомендации по использованию результатов, выводов и рекомендаций**

Считаем целесообразным и применимым на практике внедрение лабораторных иммунологических методов для диагностики и прогноза неонатальных тромбоцитопений по предложенному в работе Шустовой О.Н. алгоритму.

Если у женщины во время беременности подтверждается диагноз «иммунная тромбоцитопения» (ИТП) (уровень тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$  уровень тромбоцит-ассоциированных антител  $>200\%$  от контроля), то рекомендуется определять у нее наличие и титр циркулирующих

антитромбоцитарных аутоантител в последнем триместре беременности и по возможности за месяц до родов. Данный анализ позволяет прогнозировать возможного развития и степень тяжести неонатальной трансиммунной тромбоцитопении (НТИТ) у новорожденного.

Если у матери с нормальным количеством тромбоцитов и нормальным течением беременности и родов рождается ребенок с тромбоцитопенией неясного генеза, то для проверки диагноза неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении (НАИТ) рекомендуется определить иммунологическую реактивность сыворотки матери по отношению к тромбоцитам отца. Так же это исследование рекомендуется проводить у беременных женщин без признаков тромбоцитопении, если у них в анамнезе были выкидыши неясной природы и/или у предыдущих детей при рождении диагностировалась тромбоцитопения неизвестной этиологии.

### **Заключение**

Диссертационная работа Шустовой Ольги Николаевны «Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении» является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которого имеют существенное значение в области клинической лабораторной диагностики.

В исследовании Шустовой Ольги Николаевны решены важные научные и клинические задачи, что позволяет в итоге с высокой степенью достоверности диагностировать различные формы неонатальной иммунной тромбоцитопении.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а так же достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Шустовой Ольги Николаевны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений

Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 – Клиническая, лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 17 января 2022 года, протокол № 2.

Заведующая кафедрой лабораторной  
медицины и генетики  
Института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика)

Т.В. Вавилова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д. 2  
Телефон: +7 (812) 702-68-16; +7 (812) 702-37-00; +7 (921) 306-82-49  
e-mail: fmrs@almazovcentre.ru  
Web-сайт: www.almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Вавиловой Татьяны Владимировны заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин