

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Годкова Михаила Андреевича на диссертационную работу
Шустовой Ольги Николаевны на тему: «Диагностические маркеры и
предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении»
по специальности 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика.**

Актуальность исследования

Неонатальные тромбоцитопении – актуальная проблема педиатрии поскольку развиваются еще внутриутробно, регистрируются у 1-5% новорожденных и могут приводить к геморрагическим нарушениям с высоким риском осложнений разной степени тяжести.

Если снижение уровня тромбоцитов у плода или новорожденного имеет иммунную этиологию, то источником антител, которые приводят к разрушению/повреждению тромбоцитов, является организм матери. Выработка антитромбоцитарных антител может быть связана, как с аутоиммунной патологией, которой страдает мать (например, иммунная тромбоцитопения – ИТП), так и с аллоиммунным конфликтом, когда мать вырабатывает аллоантитела против аллоантигена (варианта одного антигена), отсутствующего на ее тромбоцитах, но экспрессированного на тромбоцитах плода и отца ребенка. В соответствии с этим в работе рассмотрены два вида неонатальных иммунных тромбоцитопений: неонатальная трансиммунная тромбоцитопения (НТИТ), обусловленная выработкой аутоантител и неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ), связанная с выработкой аллоантител.

НТИТ диагностируется у части новорожденных от матерей с ИТП. ИТП является наиболее часто встречающейся аутоиммунной патологией, обусловленной выработкой аутоантител. Вероятность возникновения тромбоцитопении у новорожденного от матери с ИТП составляет 30-40%. В связи с чем гораздо более значимой проблемой является не диагностика трансиммунной тромбоцитопении, а возможность прогноза ее развития еще до родов, то есть на основании обследования беременной женщины с ИТП.

НАИТ встречается относительно редко, но протекает тяжелее и может сопровождаться тяжелыми осложнениями, в том числе внутричерепными кровоизлияниями, частота которых выше, чем при трансиммунной тромбоцитопении и достигает 15-20%. Данная патология может развиваться уже при первой беременности, а поскольку у будущей мамы не наблюдается падения уровня тромбоцитов, и, если сама беременность протекает без видимых осложнений, то тромбоцитопения у новорожденного является неожиданностью для врача. Причиной НАИТ является несовместимость матери и ребенка по аллоантигенам системы НРА. Известно, что частота встречаемости НРА-генов тромбоцитов в российской и в европейских популяциях одинакова, но совпадают ли при этом частоты распределения аллоиммунных конфликтов – не известно. Причины аллоиммунных конфликтов в российской популяции ранее не исследовались.

Исходя из сказанного выше можно заключить, что диссертация Шустовой О.Н. представляет не только научный интерес, но предлагает алгоритм практического использования научных разработок в клинической практике.

Научная новизна исследования

Результаты диссертационной работы О.Н. Шустовой достоверно показали следующее: у беременных женщин с установленным до или во время беременности диагнозом иммунной тромбоцитопении необходимо проводить анализ на наличие в крови циркулирующих антитромбоцитарных антител, выявляемых по их связыванию с тромбоцитами здоровых доноров. И если таковые присутствуют (даже в титре 2), это с высокой долей вероятности говорит о том, что у новорожденного будет диагностирована неонатальная трансиммунная тромбоцитопения. Можно так же предвидеть глубину тромбоцитопении у новорожденного, поскольку количество тромбоцитов у ребенка значимо отрицательно коррелирует ($r = -0,749$, $p < 0,001$) с титром циркулирующих антител в крови матери.

В работе также представлены 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 НРА-1 аллоантигенам составляют 70%, на втором месте стоят конфликты по НРА-15 аллоантигенам – 22%, тогда как в европейских популяциях конфликты по НРА-15 составляют 2 – 4%.

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

Практическая значимость

В работе предложено выполнение следующих лабораторных анализов 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 реагирующих 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.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

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 исследование, посвященное аллоиммунной неонатальной тромбоцитопении, было включено 27 семей. Выборка не столь убедительная, 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 11 рисунков и 14 таблиц, что облегчает восприятие материала.

Достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнений, поскольку обеспечена понятным дизайном исследования. Статистический анализ выполнен с использованием стандартного набора статистических методик, включая анализ ROC кривых, доказывающих прогностическую ценность теста на антитромбоцитарные антитела у беременных женщин с иммунной тромбоцитопенией.

Выводы являются результатом решения стоящих перед диссертантом задач и представляют собой, как научный, так и практический интерес.

Практические рекомендации основаны на данных проведенного исследования и вполне отражают цель работы. О достоверности и оригинальности полученных в диссертационной работе результатов свидетельствует экспертиза первичной документации, данные проверки системой «Антиплагиат», а так же опубликованными по теме диссертации статьями, 2 из которых напечатаны в журналах Q1-Q2 квартала.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Шустовой О.Н. оформлена в традиционном стиле и изложена на 111 страницах и содержит раздел «Введение», четыре главы («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов»), выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 127 источников. Название вытекает из сути самой диссертационной работы и является ее отражением.

Раздел «Введение» в полной мере описывает проблематику данной работы, дает представление об актуальности, степени разработанности и научной новизне проведенного исследования, в соответствии со стандартами содержит корректно сформулированные цели и задачи.

Глава «Обзор литературы» написана подробно и хорошо структурирована. Источники научной литературы хорошо подобраны и подкрепляют материал, изложенный автором, что говорит о хорошем знании проблематики.

В главе «Материалы и методы» автором представлена исчерпывающая характеристика исследуемых групп пациентов, а также критерии их включения в исследование, подробно описаны используемые методики и основания к их применению.

Все разделы, посвященные результатам собственных наблюдений, логично изложены, подробно и доказательно обсуждены, сопровождаются статистическими выкладками и расчетами, подтверждающими суждение и их обоснованность. Полученные автором результаты обобщены и заключены в выводы, которые вполне соответствуют

поставленным целям и задачам, но могли бы быть и более краткими. Практические рекомендации достоверны, обоснованы и имеют важное практическое значение.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК), а его содержание в полной мере отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Шустовой Ольги Николаевны «Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 – Клиническая, лабораторная диагностика, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которого имеют существенное значение в области клинической и лабораторной диагностики. Данное исследование позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать различные формы неонатальной иммунной тромбоцитопении.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Шустовой Ольги Николаевны соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней", с редакциями от 30 июля 2014 г. №723, от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024, от 1 октября 2018 г.№1168, от 20 марта 2021 г. № 426, 11 сентября 2021 г. N 1539).

Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 – Клиническая, лабораторная диагностика.

Официальный оппонент
Заведующий научным отделом
лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИСП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
доктор медицинских наук


Годков М.А.

Подпись доктора медицинских наук Годкова Михаила Андреевича заверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ «НИИСП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
к.м.н.



Шахова О.Б.

09.02.2022

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

129090, Москва,
Большая Сухареvская площадь, д. 3.
+7 (495) 680-41-54
E-mail:sklif@zdrav.mos.ru