

ОТЗЫВ

об автореферате диссертационной работы Ольги Николаевны Шустовой на тему «Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.10 - Клиническая лабораторная диагностика

Геморрагические нарушения у новорожденных детей из-за высокого риска тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов представляют собой актуальную проблему неонатологии. Одной из частых причин геморрагического диатеза является тромбоцитопения, которая нозологически обозначается как «Преходящая неонатальная тромбоцитопения» (код МКБ-10 P61.0). В периоде новорожденности тромбоцитопения регистрируется у 1-5% детей, при этом клинически тяжелые формы со снижением количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ встречаются у 0,1-0,5% детей, и у половины из них развивается геморрагический синдром (А. А. Масчан, А. Г. Румянцев, 2010).

В большинстве случаев персистирующие тромбоцитопении у новорожденных имеют иммунное происхождение и развиваются вследствие хронического повреждения тромбоцитов под действием материнских антител, проникающих через плацентарный барьер. Антитромбоцитарные антитела в крови матери могут образоваться до или во время беременности, если женщина страдает аутоиммунной патологией, такой как иммунная тромбоцитопеническая пурпура, системная красная волчанка и другие. В этом случае речь идет о неонатальной трансиммунной тромбоцитопении (НТИТ). Однако, антитела у матери могут начать вырабатываться в ходе беременности как результат иммунного конфликта с отцовскими аллоантигенами, экспрессированными на тромбоцитах плода, но отсутствующими на тромбоцитах матери. Такая разновидность патологии обозначается как неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ).

Зная, что будущая мать имеет проявления иммунной тромбоцитопении, важно предсказать риск развития патологии у новорожденного, однако такого алгоритма в практике клинко-диагностических лабораторий не существует. В случаях НАИТ важно знать природу аллоиммунных конфликтов, т. е. локализацию активных аллоантигенов, однако в Российской Федерации подобные исследования не проводились. Исходя из сказанного, тема диссертационной работы О. Н. Шустовой является крайне актуальной как с клинической, так и с научной точек зрения.

Для определения диагностических маркеров и предикторов различных форм неонатальной иммунной тромбоцитопении, диссертант провел клинко-лабораторное исследование на представительном клиническом материале с использованием современных методов гематологии, иммунологии и иммунохимии, клеточной биологии, биохимии и генетического анализа. Количественные и качественные данные были подвергнуты адекватной статистической обработке, включая анализ ROC кривых для объективного доказательства прогностической ценности теста на антитромбоцитарные антитела при НТИТ.

При обследовании 100 матерей с иммунной тромбоцитопенией и сопоставлении их иммунного профиля с уровнем тромбоцитов у новорожденных были установлены два важных факта. Во-первых, вероятность развития НТИТ у новорожденных прямо и сильно зависит от уровня циркулирующих антитромбоцитарных аутоантител в крови матери, выявляемых по связыванию с тромбоцитами здоровых доноров. Во-вторых, чем выше уровень циркулирующих антитромбоцитарных аутоантител в крови матери, тем более выражена тромбоцитопения у новорожденных. Из этих результатов следует прямая практическая рекомендация: если беременная страдает иммунной тромбоцитопенией, для оценки риска развития НТИТ у новорожденного необходимо определять в крови будущей матери титр антитромбоцитарных аутоантител.

НАИТ изучалась в 27 семьях с прицелом на особенности русских или других европейских популяций России. Диагноз НАИТ ставился по положительной реакции взаимодействия антител матери с тромбоцитами отца. При анализе природы иммунных конфликтов было установлено, что главной причиной развития НАИТ в российской популяции являются конфликты по HPA-1 аллоантигенам с одинаковой частотой выработки аллоантител против HPA1a и 1b аллоантигенов; на втором месте по частоте - конфликты по HPA-15 аллоантигенам. Автор анализирует полученные результаты в сравнении с данными по популяциям других стран и объясняет обнаруженные отличия более высокой вероятностью алло-иммунизации матерей по выявленным аллоантигенам и особенностями распределения HLA антигенов в российской популяции.

Одним из практически важных следствий исследований О. Н. Шустовой явилась разработка лабораторного алгоритма дифференциальной диагностики неонатальных иммунных тромбоцитопений на основе полученных результатов.

Автореферат диссертации изложен логично и профессионально грамотно, содержит информативные иллюстрации первичных данных и обобщающих результатов. Выводы работы вытекают из фактического материала и соответствуют цели и задачам исследования. По теме диссертации опубликовано 5 статей, в том числе в международных журналах Q1-Q2 квартилей (Acta Haematologica, Platelets, British Journal of Haematology), что подтверждает высокий научный уровень работы. Материалы диссертации докладывались на отечественных и международных конгрессах и конференциях.

При чтении автореферата диссертации возник ряд вопросов и пожелание.

- Можно ли делать выводы о природе неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении в российской популяции на основании обследования 27 семей? Достаточны ли эти статистические основания, чтобы давать практические рекомендации по включению конкретных аллоантигенов HPA-1 и HPA-15 в национальную линейку тестируемых антигенов при генотипировании семей, в которых родились дети с НАИТ?

- Есть ли какие-то практические следствия, вытекающие из рекомендации по определению титра антитромбоцитарных антител как предиктора НТИТ? Что делать с информацией о высоком титре антител в крови матери, выявленных в 3

триместре и за 1 мес до родов? Можно ли как-то снизить риски развития тромбоцитопении у новорожденных?

• В работе не представлены данные о геморрагических осложнениях у обследованных новорожденных с иммунной тромбоцитопенией, что значительно усилило бы практическую значимость проведенных исследований.

Заданные вопросы и высказанное пожелание не умаляют общего положительного впечатления о работе и имеют сугубо дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа О. Н. Шустовой выполнена по актуальной теме с применением современных методов исследования. Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной задачи для клинической лабораторной диагностики по изучению неонатальных иммунных тромбоцитопений. Принципиальные замечания по автореферату отсутствуют.

Диссертация О. Н. Шустовой удовлетворяет требованиям, установленным Постановлением 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. N 426, 11 сентября 2021 г. №1539.

Профессор кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии
Казанского (Приволжского) федерального университета,
руководитель НИЛ "Белково-клеточные взаимодействия",
главный научный сотрудник, доктор медицинских наук

Р. И. Литвинов

Ассистент кафедры внутренних болезней
Казанского (Приволжского) федерального университета,
кандидат медицинских наук, врач-гематолог

С. И. Сафиуллина

1 февраля 2022 года



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" (ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет") 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18, тел. +7 (843)292-69-77, public.mail@kpfu.ru, <https://kpfu.ru/>