

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Рукавицына Олега Анатольевича на диссертационную работу Полохова Дмитрия Михайловича на тему «Диагностика нарушений функции тромбоцитов у детей с использованием метода проточной цитометрии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы исследования

Термин наследственные заболевания тромбоцитов (НЗТ) является обобщённым и включает в себе широкий круг нарушений функциональной активности и количества тромбоцитов. Абсолютное большинство пациентов с НЗТ страдают от повышенной кровоточивости различной степени тяжести. Однако, при некоторых заболеваниях могут наблюдаться ишемические и тромботические проявления. Многие из этих заболеваний являются орфанными, с неизвестной распространённостью, а их дифференциальная диагностика обычно сложна. Поэтому быстрая и доступная диагностика НЗТ является актуальной задачей в гематологии.

Значительное число обследованных пациентов не получают диагноза, объясняющего наличие геморрагического синдрома. Крайне важна дифференциальная диагностика наследственных тромбоцитопений и иммунной тромбоцитопении, необходимо научно обоснованное прогнозирование рисков тяжести клинических проявлений НЗТ. Актуально своевременно выявлять пациентов с риском развития гемобластозов (семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с предрасположенностью к острому миелоидному лейкозу, тромбоцитопении, ассоциированные с мутациями генов *ANKRD26* и *ETV6*). Также важно своевременное выявление MYH9-ассоциированной тромбоцитопении, что делает возможным раннее принятие необходимых мер при дебюте нефропатии и катаракты.

На сегодняшний день в РФ обследование таких пациентов требует обращения в специализированные научно-клинические центры. Это требует внедрения новых, недорогих и информативных лабораторных исследований в широкую клиническую практику.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется значительным числом пациентов. Выборка была разделена на группы в

зависимости от характера течения заболеваний. Применены необходимые статистические методы обработки данных, адекватные поставленным задачам. Дизайн исследования логичный и последовательный.

Автором был разработан комплексный усовершенствованный подход к исследованию тромбоцитов, позволяющий оценивать морфофункциональные и фенотипические нарушения тромбоцитов при заболеваниях. Полученные результаты подробно изложены в рукописи диссертации, иллюстрированы графиками и таблицами. Выводы исследования и практические рекомендации имеют ценное научно-практическое значение и логично вытекают из содержания работы.

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 10 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 9 в зарубежных журналах, индексируемых реферативными базами данных Web of Science или Scopus. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на 10 крупных конгрессах, в том числе международных.

Достоверность и новизна исследования, полученные результаты, выводы и рекомендации

Впервые проведен развернутый анализ 14 заболеваний у пациентов детского возраста, обследованных на предмет НЗТ методом проточной цитометрии по единому алгоритму. Исследована связь тяжести проявлений геморрагического синдрома и результатов комплексного исследования функциональной активности тромбоцитов при качественных дефектах тромбоцитов, наследственных тромбоцитопениях, первичных тромбоцитозах и неуточнённом геморрагическом синдроме. Выявлены взаимосвязи между характером нарушений маркеров функции и увеличением тяжести кровоточивости оцениваемое по стандартной шкале у пациентов детского возраста. Подробно охарактеризованы клиничко-лабораторные особенности дисфункции тромбоцитов в группах пациентов детского возраста, сформированных в зависимости от количества и размера тромбоцитов.

Обоснованность использованного подхода к диагностическому процессу и корректность выявленных нарушений в исследованных группах НЗТ подтверждена статистически и не вызывает сомнений.

Оценка оформления и содержания диссертации, общая характеристика работы

Диссертация написана по традиционному плану и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам. Состоит из глав введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 46 рисунками. Библиография включает 150 источников литературы (10 – отечественных, 140 – зарубежных).

Во введении обосновывается актуальность исследования для современной гематологии, указана цель, задачи, научная новизна и практическая значимость исследования. Представлена информация о соответствии диссертационного исследования паспорту специальности, указаны сведения о вкладе автора и публикациях основных результатов исследования.

В обзоре литературы приведены данные об особенностях диагностики наследственных заболеваний тромбоцитов. Приведены классификации тромбоцитопатий, врождённых тромбоцитопений, тромбоцитозов. Описаны основы физиологии тромбоцитарного гемостаза. Освещены основные патофизиологические нарушения для заболеваний, изучаемых в работе. Выделена проблема неклассифицированных нарушений функции тромбоцитов.

Во второй главе (материал и методы исследования) описаны клинические и лабораторные методы обследования пациентов. Критерии постановки диагнозов и формирования групп пациентов в зависимости от количества и размера тромбоцитов, представлены данные контрольной группы. Обосновано применение методов статистической обработки результатов.

В третьей главе (результаты исследования), представлены результаты собственных исследований групп пациентов. Были охарактеризованы нарушения отдельных маркеров функции при различных заболеваниях; оценены особенности нарушений комплексов маркеров в группах пациентов и проведено сравнение особенностей отклонений между группами.

В четвёртой главе, (обсуждение результатов), полученные данные были подробно рассмотрены с учётом современных сведений по каждой изучаемой болезни. Выявлены, ранее не описанные, отклонения морфологии и функции, которые дополнили существующие знания и представления об изучаемых болезнях. Обоснована научно-практическая полезность и информативность предложенного в работе подхода к диагностике морфофункциональных и фенотипических нарушений тромбоцитов.

В заключении были резюмированы наиболее значимые и достоверные находки исследования. Выделенные типы нарушений могут быть использованы при клиническом и научном поиске заболеваний тромбоцитов в рутинной диагностике, дифференциальной диагностике заболеваний и научном поиске ранее не классифицированных нарушений функции тромбоцитов.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам. Работа является последовательной, логичной и завершённой. Практические рекомендации могут быть использованы в диагностике наследственных заболеваний тромбоцитов.

Автореферат диссертации написан и оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ, соответствует самой диссертационной работе, четко отражает все этапы проведенного исследования.

Практическая значимость работы и рекомендации по использованию результатов диссертации

В работе Полохова Д.М. показана возможность использования исследования «Функциональная активность тромбоцитов» (ФАТ), основанного на методе проточной цитометрии, для диагностики классифицированных НЗТ и выявления неклассифицированных нарушений функции тромбоцитов. В дополнение к определению общепринятых абсолютных значений были разработаны расчётные показатели (индексы в покое / после активации) для маркеров функции тромбоцитов, позволившие персонализировано оценивать степень нарушения показателей при активации и избежать ложной интерпретации референсных диапазонов, что существенно повысило диагностические возможности ФАТ.

Выявленные нарушения являются результатом применения нового диагностического подхода, указывая на конститутивный характер сцепленных между собой морфологических, фенотипических и функциональных нарушений тромбоцитов.

Полученные автором результаты и предложенные диагностические алгоритмы могут быть применены для выявления широкого круга НЗТ, в том числе неклассифицированных в настоящее время. Таким образом, работа Полохова Д.М. несомненно является значимой для науки и нужд практического здравоохранения.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации, а также сделанные автором выводы и практические рекомендации не вызывают.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Полохова Дмитрия Михайловича на тему «Диагностика нарушений функции тромбоцитов у детей с использованием метода проточной цитометрии», выполненная под руководством доктора медицинских наук Жаркова Павла Александровича является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – диагностики качественных дефектов тромбоцитов, наследственных тромбоцитопений, тромбоцитозов и неуточнённого геморрагического синдрома с использованием исследования ФАТ.

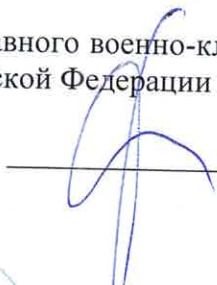
Диссертационная работа соответствует критериям п.9, п. 10, п. 11, п. 13, п. 14, раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 26.05.2020 г. №751, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Полохов Д.М. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук

Начальник гематологического центра «Главного военно-клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

24 апреля 2023


Рукавицын Олег Анатольевич



V.A. Терещенко

Гематологический центр «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Адрес: г. Москва, 105229, Госпитальная пл., д. 3

Тел.: +7 (499)263-29-29

Электронная почта: gvkg_fl@mil.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Полохова Дмитрия Михайловича на тему «Диагностика нарушений функции тромбоцитов у детей с использованием метода проточной цитометрии», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Учёная степень с указанием шифра специальности по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы
Рукавицын Олег Анатольевич	25.09.1963; Российская Федерация	Начальник гематологического центра «Главного военно-клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации, Москва	Доктор медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови	Профессор	3.1.28. Гематология и переливание крови	1. Ермолин В.В., Берлина Н.В., Котельникова А.Н., Битюков А.П., Рукавицын О.А. Выраженные реактивные гипертромбоцитозы на фоне коронавирусной инфекции. клинические случаи // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021. № 3 (5). С. 55-57. 2. Огородникова М.Д., Заботина Т.Н., Борунова А.А., Огородникова Е.В., Онуфриевич А.Д., Шаманский С.В., Рукавицын О.А. Опыт применения фотохимически обработанных тромбоконцентратов в онкогематологической практике // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.

						<p>2012. Т. 11. № 2. С. 6-11.</p> <p>3. Огородникова М.Д., Заботина Т.Н., Борунова А.А., Очеева Н.Ю., Кадагилзе З.Г., Руквицын О.А. Влияние фотохимической обработки и γ-облучения на экспрессию маркеров активации и апоптоза тромбоцитов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10. № 1. С. 15-20.</p> <p>4. Масчан А.А., Ковалёва Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г., Птушкин В.В., Цветаева Н.В., Лисуков И.А., Салогуб Г.Н., Голенков А.К., Медведева Н.В., Руквицын О.А. Иванова В.Л., Абдулкадыров К.М., Зотова И.И., Кулагин А.Д. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов) Санкт-петербург, май 2010 г // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010. Т. 9. № 4. С. 5-14.</p> <p>5. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г., Афанасьев Б.В., Поспелова Т.И., Зарицкий А.Ю., Абдулкадыров К.М., Птушкин В.В.,</p>
--	--	--	--	--	--	---

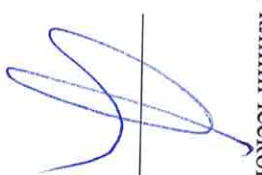
						<p>Цветаева Н.В., Лисуков И.А., Салотуб Г.Н., Голенков А.К., Медведева Н.В., Рукавицын О.А., Иванова В.Л., Маркова И.В. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией // Онкогематология. 2010. Т. 5. № 3. С. 36-45.</p> <p>6. Рукавицын О.А., Скворцов С.В., Зенина М.Н. Гематология // Атлас-справочник / Санкт-Петербург, 2009.</p> <p>7. Рукавицын О.А., Поп В.П., Серяков А.П. Результаты клинико-гематологического и гистоморфометрического исследований больных хроническими миелопротлиферативными заболеваниями // Гематология и трансфузиология. 2003. Т. 48. № 1. С. 22-26.</p> <p>8. Абдулкадыров К.М., Рукавицын О.А., Шилова Е.Р., Удальева В.Ю. Гематологические синдромы в общей клинической практике // Санкт-Петербург, 1999.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

На обработку персональных данных согласен.

Доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра «Главного военно-клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко»
Министерства Обороны Российской Федерации.

28 марта 2023



Руквицын Олег Анатольевич



В.А. Терещенко