

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по научной деятельности  
ФГБОУ ВО ПГМУ  
им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России  
д.м.н. профессор  
член-корреспондент РАН  
О.В. Хлынова

«12» апреля 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Габрильчак Анастасии Ивановны «Клинико-лабораторные предикторы хронического течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры», представленной в диссертационный совет 04.1.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» МЧС РФ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

#### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность диссертационного исследования, выполненного Габрильчак Анастасией Ивановной, не вызывает сомнения и обусловлена необходимостью выявить прогностическую роль лабораторных предикторов, влияющих на характер течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Известно, что первичная иммунная тромбоцитопения – это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников – мегакариоцитов, что вызывает неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией и наличием/отсутствием геморрагического синдрома

различной степени выраженности. Вместе с тем, в связи с отсутствием четких критериев течения ИТП, этот диагноз до сих пор является диагнозом исключения, для установления которого требуется проведение комплексного обследования, исключающего другие заболевания и состояния иммунной и неиммунной природы, протекающие с тромбоцитопенией. Рост заболеваемостью ИТП в последние годы, особенно среди детского населения, диктует необходимость поиска и изучения новых лабораторных маркеров ее развития.

Имеющиеся на сегодняшний день методы диагностирования ИТП включают морфофункциональную характеристику тромбоцитарного звена гемопоэза с помощью исследования клеточного состава пунктата костного мозга и периферической крови. Однако, с этой точки зрения отсутствует детальная характеристика групп детского населения с ИТП согласно возрастной периодизации онтогенеза. Полученные в работе данные подтверждают, что возрастной фактор оказывает существенное влияние на показатели миелограммы, мегакариоцитограммы и общего анализа крови и доказывают необходимость рассматривать каждую группу детей с ИТП в отдельности от других. Кроме того, описанные особенности тромбоцитов, не только количественные, но и морфологические, могут послужить предикторами хронического течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

В последние годы в дополнение к хорошо известным традиционным биологическим средам для диагностики патологических состояний активно привлекаются новые биологические жидкости, показывающие надежные корреляционные взаимосвязи с показателями крови. Диссертантом в этом плане предложено исследование малоизученного до сих пор внешнего микроокружения стромальных и гемопоэтических клеток костного мозга. Детального исследования этой интерстициальной жидкости костного мозга – миелоплазмы – до сих пор не проводилось в связи с существенными ограничениями ее получения, а также недостаточными данными о влиянии

факторов преаналитического этапа исследования и отсутствием валидированных методик изучения данной биологической жидкости. В связи с этим актуальной научной задачей диссертант поставил выбор аналитической методики изучения миелоплазмы, которая будет давать воспроизводимые и достоверные результаты, соответствующие поставленной цели. Проведенный в результате статистический анализ белковых фракций, параметров обмена железа в миелоплазме доказывает, что в организме создается своя особая микросреда, показатели которой значительно отличаются от плазменных уровней. В результате полученные данные биохимического, а также цитокинового профилей миелоплазмы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой позволят ввести в диагностические среды новую, альтернативную крови, биологическую жидкость, параметры которой откроют перспективы использования новых диагностических маркеров ИТП и предикторов ее течения.

Проведенный комплексный подход к изучению центрального и периферического звеньев тромбоцитарного звена при ИТП с характеристикой отдельных групп взрослого и детского населения с оценкой эффективности тромбоцитопоза и других ростков кроветворения позволили диссертанту создать прогностическую модель оценки риска развития хронического течения ИТП с высоким уровнем качества.

С этой точки зрения диссертационная работа Габрильчак Анастасии Ивановны, направленная на определение клинико-лабораторных предикторов хронического течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, соответствует уровню задач, решаемых в кандидатской диссертации.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре впервые установлены морфологические особенности мегакариоцитарно-тромбоцитарного звена гемопоэза согласно возрастной периодизации

онтогенеза, позволяющие выделить детский и взрослый типы мегакариоцитогамм. Полученные результаты позволили диссертанту разработать способ оценки метаболической активности мегакариоцитарного ростка костного мозга (Патент № 2672471 от 19.03.2018 г.).

Впервые проанализирован биохимический и иммунологический состав интерстициальной жидкости костного мозга – миелоплазмы – у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой с выделением характерных предикторов хронического течения. Для тестирования образцов миелоплазмы впервые проведено валидирование этапов пробоподготовки и способа получения новой биологической жидкости. Определены показатели линейности, прецизионности, правильности и аналитической специфичности для пяти биохимических методик: определение содержания железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) и активности аланинаминотрансферазы.

На основании комплексной оценки полученных данных впервые предложена диагностическая модель ведения пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, включающая выделение группы риска хронического течения заболевания.

### **Практическая ценность диссертации**

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре впервые выполнено исследование метаболического (содержание железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина и активности аланинаминотрансферазы) и цитокинового (интерлейкины 6 и 8, эритропоэтин, фактор роста эндотелия сосудов) профилей интерстициальной жидкости костного мозга при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Предварительно проведенное валидирование изученных методов позволяет внедрить метаболическое тестирование миелоплазмы в практику диагностирования ИТП.

Впервые проведенная детализация показателей мегакариоцитогаммы при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре позволяет выделить варианты особенностей мегакариоцитарно-тромбоцитарного звена гемопоэза у детей и взрослых.

Впервые разработанный дифференциально-диагностический алгоритм оценки риска развития хронического течения ИТП позволит врачам-гематологам в специализированных гематологических центрах использовать новые критерии диагностики заболевания.

### **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Габрильчак А.И. выполнена на высоком методическом уровне. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (Протокол №202 от 09 октября 2019 г.).

Сформулированные цель, задачи, научные положения и рекомендации работы обоснованы и подтверждаются материалами диссертации. Выводы базируются на результатах проведенных исследований и логически вытекают из поставленных задач. Статистическая значимость результатов исследования обеспечена глубокой проработкой как отечественных, так и зарубежных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме, применением совокупности современных методов соответственно цели, задачам и логике исследования, качественным и глубоким статистическим анализом данных, репрезентативным объемом выборки обследованных лиц.

В работе использованы результаты обследования 311 человек в возрасте от 0 до 90 лет.

Параметры миелограммы, мегакариоцитогаммы, общего анализа крови, биохимические и иммунологические показатели миелоплазмы и

плазмы изучались при сравнении двух групп: опытной (272) и контрольной (39).

Статистическая значимость полученных данных не вызывает сомнений. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика. В опубликованных работах в полной мере изложены основные положения диссертации.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя цитируемой литературы, приложения.

В обзоре литературы представлена современная характеристика идиопатической тромбоцитопенической пурпуры с позиций анализа генетических, иммунопатологических и экологических факторов риска формирования заболевания. Подчеркивается ведущая роль выработки аутоантител против тромбоцитов и жизненного цикла тромбоцитов, начиная с процесса мегакариоцитопоэза. Диссертантом детально представлено транскрипционное регулирование данного процесса, а также влияние микроокружения на процесс созревания тромбоцитов и формирование в них гранул. Пристальное внимание уделено влиянию внутренних сигнальных молекул на жизненный цикл тромбоцитов. Подчеркивается, что до настоящего времени по-прежнему не решены вопросы оценки прогноза течения и исхода ИТП на основании анализа изменений клинико-лабораторных показателей в начальной стадии заболевания, логично подводя к поиску лабораторных тестов, раскрывающих характер течения заболевания,

что делает актуальным и востребованным проведение настоящего диссертационного исследования.

Во II главе, посвященной материалам и методам, подробно представлен дизайн исследования и характеристика исследуемых групп, приведены четкие критерии включения/исключения, описаны используемые лабораторные методики с указанием производителей тест-систем и оборудования, детально описаны статистические методы, применяемые при обработке результатов исследования, представлены сделанные автором микрофотографии различных представителей мегакариоцитарного ростка костного мозга. Отдельная подглава посвящена валидированию биохимических методик исследования миелоплазмы, отсутствовавших до настоящего исследования в связи с отсутствием разработки стандартизированного преаналитического этапа и валидации.

Глава III содержит собственные результаты анализа морфологических изменений всех ростков кроветворения и периферической крови при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, включая показатели периферической крови во взаимосвязи с особенностями изменений мегакариоцитограммы.

В главе IV представлены собственные данные по исследованию костного мозга и периферической крови среди различных групп взрослого и детского населения при ИТП. Сформированы гендерные вариативные особенности показателей, а также результаты миелограмм во взаимосвязи с биохимическими данными периферической крови взрослых пациентов с ИТП.

V глава повествует о том, что такое миелоплазма, подробно представлен ее биохимический и цитокиновый составы при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Особое внимание уделено показателям обмена железа и активности важного фермента белкового обмена АЛАТ в

миелоплазме в сравнении с плазменными показателями при данном заболевании.

Заключение содержит обсуждение полученных результатов, выводы конкретно и четко дают ответы на вопросы, поставленные в цели и задачах, диссертационного исследования. Практические рекомендации обоснованы и являются логическим результатом работы.

Диссертация изложена на 201 странице, иллюстрирована 31 таблицей и 54 рисунками. Указатель литературы содержит 307 источников, из них - 15 отечественных и 292 зарубежных.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития клинической лабораторной диагностики**

Значимость диссертационного исследования Габрильчак А.И. обусловлена тем, что полученные данные расширяют представление о диагностической роли морфофункциональных изменений мегакариоцитарно-тромбоцитарного звена гемопоэза в костном мозге и периферической крови у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Указывается необходимость изучения диагностической роли биохимических и иммунологических показателей (содержание ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина, уровня железа, активности аланинаминотрансферазы, уровни интерлейкинов 6 и 8, эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов) в миелоплазме как альтернативной крови биологической жидкости у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

Практическая ценность исследования обусловлена обоснованием диагностического алгоритма ведения пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой с выделением группы риска хронизации течения.



## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные Габрильчак А.И. данные рекомендуется использовать в практической деятельности клинико-диагностических лабораторий, гематологических отделений, работе врачей-терапевтов, врачей-гематологов.

Материалы исследования могут быть использованы в учебном процессе при проведении семинаров, практических занятий, лекций для студентов медицинских вузов по клинической лабораторной диагностике, при обучении ординаторов, аспирантов и слушателей циклов повышения квалификации по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

Результаты исследования используются для теоретической и практической подготовки медицинских кадров на до- и постдипломном уровне на кафедре фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику клинико-диагностических лабораторий и отделений гематологии и химиотерапии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5», ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой». Результаты, полученные в ходе работы над диссертационным исследованием, внедрены в курс обучения студентов института профилактической медицины, института педиатрии и института клинической медицины ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

### Замечания по работе

Принципиальных замечаний по существу диссертационного исследования и его дизайну, в том числе по оформлению диссертационной работы и автореферата Габрильчак А.И., нет. В работе имеются единичные стилистические и орфографические погрешности, которые не влияют на научную ценность проведенного исследования.

### Заключение

Таким образом, диссертация Габрильчак Анастасии Ивановны «Клинико-лабораторные предикторы хронического течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена **актуальная научная задача** по совершенствованию лабораторного мониторинга развития хронического течения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, имеющая существенное значение для клинической медицины и клинической лабораторной диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Габрильчак Анастасия Ивановна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертацию Габрильчак Анастасии Ивановны заслушан, обсужден и утвержден на межкафедральном заседании кафедры факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики, факультетской терапии №1, кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, протокол №2 от 5 сентября 2023.

Доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры факультетской терапии № 2,  
профессиональной патологии  
и клинической лабораторной диагностики  
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера»  
Минздрава России



Д.Ю. Соснин

«12» сентября 2023 г.

e-mai: [sosnin\\_dm@mail.ru](mailto:sosnin_dm@mail.ru) ; 89124914389

614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, дом 26  
Тел: +7 (342) 217-20-20,  
e-mail: [rector@psma.ru](mailto:rector@psma.ru);  
[www.psm.ru](http://www.psm.ru)

Подпись доктора медицинских наук, доцента, Соснина Д.Ю. профессора кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России заверяю:

