

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, доцента,
доцента кафедры педиатрии №2 учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Потаповой Веры Евгеньевны

на диссертационное исследование Мицура Екатерины Федоровны на тему
«Наследственный сфероцитоз у детей: морфофункциональные характеристики
эритроцитов и новые аспекты лабораторной диагностики», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.21 – гематология и переливание крови

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Мицура Е.Ф. «Наследственный сфероцитоз у детей: морфофункциональные характеристики эритроцитов и новые аспекты лабораторной диагностики» по содержанию, цели, задачам, объекту и предмету исследования, положениям, выносимым на защиту, методам исследования, полученным научным результатам и выводам соответствует специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови (п. 2, паспорт специальности 14.01.21 - гематология и переливание крови, утвержденный приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. №116), отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Гемолитические анемии у детей являются важной медицинской проблемой, они занимают второе место в структуре всех анемий среди детского населения и представляют собой обширную группу заболеваний, различающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине, методам лечения. В детском возрасте чаще всего регистрируются наследственные гемолитические анемии, в частности, выявляются мембранопатии, прежде всего, наследственный сфероцитоз. Однако до настоящего времени эпидемиологические исследования по изучению заболеваемости, распространенности и структуры гемолитических анемий у детей в Республике Беларусь не проводились.

Заболеваемость гемолитическими анемиями и их структура значительно различается в зависимости от региона и генетических особенностей проживающего там населения. В популяции Северной Европы в структуре

наследственных гемолитических анемий преобладает наследственный сфероцитоз, в странах Средиземноморья – талассемия, в африканских странах – серповидно-клеточная анемия. Частота встречаемости наследственного сфероцитоза в мире в среднем 1:5000 населения. Возраст пациентов на момент установления диагноза в разных странах существенно различается.

В патогенезе наследственного сфероцитоза играют роль генетически обусловленные дефекты структуры белков мембраны эритроцитов и их цитоскелета. Традиционная диагностика наследственного сфероцитоза у детей не всегда информативна, особенно в отношении легких и бессимптомных форм, что обуславливает необходимость поиска дополнительных ранних и специфических предикторов. В литературе имеются лишь единичные сведения о морфофункциональном состоянии эритроцитов и антиоксидантной системы крови при наследственном сфероцитозе. Однако, изучение морфологических параметров, механических свойств мембран и показателей про- и антиоксидантной системы у детей до настоящего времени не проводилось. В связи с этим для диагностики наследственного сфероцитоза необходима разработка новых подходов и внедрение тестов с высокой диагностической значимостью и четкостью критериев.

Вышеизложенное обосновывает актуальность диссертационной работы, поскольку усовершенствование диагностики позволит повысить эффективность и качество медицинской помощи пациентам с данной патологией.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Выносимые на защиту положения оригинальны, сформулированы на основе впервые полученных автором данных и отвечают требованиям новизны. Автором четко определены и успешно решены задачи исследования, отличительной чертой которого является комплексное клинико-лабораторное исследование детей с гемолитическими анемиями, установлены связи гематологических показателей с возрастом детей.

Результаты, полученные в диссертации Мицура Е.Ф. «Наследственный сфероцитоз у детей: морфофункциональные характеристики эритроцитов и новые аспекты лабораторной диагностики» являются принципиально новыми, обоснованными, вносят значительный вклад в решение актуальной задачи – сохранение здоровья детей.

В диссертационном исследовании впервые проведен анализ заболеваемости и структуры гемолитических анемий у детей в Республике Беларусь, установлена распространенность наследственного сфероцитоза в детской популяции. Средняя заболеваемость гемолитическими анемиями в

Республике Беларусь за период с 2005 по 2020 гг. составила 1,79 на 100000 детского населения. Среднегодовой темп прироста заболеваемости гемолитическими анемиями за оцениваемый период составил 1,3% в год. Впервые выявленные случаи гемолитических анемий регистрируются преимущественно у детей раннего возраста: на первом году жизни и в возрасте 1 – 4 лет. В структуре впервые выявленных гемолитических анемий у детей преобладает наследственный сфероцитоз. Распространенность наследственного сфероцитоза в Республике Беларусь составляет 8,18 на 100000 детского населения, или 1 случай на 12200 детей.

Автором доказана высокая диагностическая значимость и установлены значения соотношений концентрации гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов, соответствующие наследственному сфероцитозу в зависимости от возраста ребенка (для детей до 1 года и для детей старше 1 года).

Впервые установлено, что сфероциты характеризуются большим значением фрактальной размерности и меньшим значением лакуарности в сравнении с соответствующими параметрами для дискоцитов пациентов с наследственным сфероцитозом. Выявлены наномасштабные изменения структуры распределения значений механических свойств поверхностного слоя эритроцитов и соответствующие им изменения интегральных механических параметров поверхности эритроцитов, связанные с характерной для наследственного сфероцитоза трансформацией форм эритроцитов «дискоцит-сфероцит» при помощи атомно-силовой микроскопии. Выявлено значение про- и антиоксидантной системы плазмы крови для определения тяжести течения наследственного сфероцитоза.

Впервые установлена высокая диагностическая значимость оценки на проточном цитометре осмотической резистентности эритроцитов в фосфатно-солевом буфере у детей.

Результатом диссертационного исследования Мицура Е.Ф. является научно обоснованный алгоритм диагностики гемолитических анемий у детей на всех уровнях оказания медицинской помощи, основанный на определении дополнительных параметров гемограммы и их соотношений, проведении теста осмотической резистентности эритроцитов методом проточной цитометрии.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация имеет четко поставленную цель, соответствующие цели задачи, следующие из их решения выводы и практические рекомендации.

Диссертационная работа выполнена в 4 этапа: на первом этапе проведено когортное ретроспективное исследование с целью изучения

заболеваемости гемолитическими анемиями в детском возрасте в Республике Беларусь и роли наследственного сфероцитоза в ее структуре. Дальнейшие этапы диссертационной работы проведены путем наблюдационного проспективного и ретроспективного исследования клинических проявлений, гематологических параметров и осложнений у 56 пациентов с наследственным сфероцитозом (основная группа) при установлении диагноза в детском возрасте. Использовался дизайн «случай-контроль». Контрольная группа включала 56 здоровых детей сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Для определения значимых гематологических показателей в дифференциальной диагностике использовано поперечное контролируемое исследование 56 пациентов с наследственным сфероцитозом с группой сравнения из 19 детей с аутоиммунными гемолитическими анемиями и 158 пациентов с наследственным сфероцитозом с группой сравнения из 45 детей с железодефицитной анемией без признаков соматической патологии. На третьем этапе, для оценки морфологических параметров и механических свойств мембран эритроцитов, а также показателей про- и антиоксидантной систем проведено поперечное контролируемое исследование с участием 56 пациентов с наследственным сфероцитозом (основная группа) и 24 практически здоровых детей (группа контроля). Четвертый этап включал оценку осмотической резистентности эритроцитов с помощью метода проточной цитометрии (33 пациента с наследственным сфероцитозом – основная группа и 30 практически здоровых лиц – группа контроля) и теста ЕМА (поперечное контролируемое исследование): основная группа – 24 пациента с наследственным сфероцитозом, контрольная группа – 72 практически здоровых человека, направленных на рутинное исследование гемограммы. Для решения поставленных задач использовались клиничко-анамнестический, инструментальные, лабораторные методы исследования.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, вытекают из материалов диссертации, подкреплены современной статистической обработкой с применением параметрических и непараметрических методов, ROC-анализа, построения динамических рядов, определения отношения шансов с использованием логистической регрессии и отражены в публикациях автора.

Предлагаемые научно обоснованные рекомендации по практическому использованию целесообразно применять в работе организаций здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с гематологическими заболеваниями.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертационных исследований, рекомендации по их использованию

Научная значимость результатов диссертации заключается в том, что автором проведено исследование структуры заболеваемости гемолитическими анемиями у детей в Республике Беларусь. Установлены диагностически значимые уровни индексов МСНС/Ht, Hb/МСНС, Hb/RDW, МСНС/MCV и МСНС/RDW, как ранних высоко специфичных предикторов наследственного сфероцитоза у детей, и их зависимость от возраста. Определены особенности мембранного скелета эритроцитов у детей с наследственным сфероцитозом в зависимости от степени тяжести заболевания. Установлена высокая диагностическая ценность определения осмотической резистентности эритроцитов с помощью метода проточной цитометрии и применения теста связывания красителя эозин-5 малеимида (ЕМА).

Практическая значимость работы заключается в разработке алгоритма диагностики гемолитических анемий у детей и внедрении его в практическое здравоохранение в Республике Беларусь. Практическая значимость подтверждается инструкцией по применению «Метод определения осмотической резистентности эритроцитов с использованием проточной цитометрии», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 2 удостоверениями на рационализаторские предложения, 2 актами внедрения в практическое здравоохранение в Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 3 актами внедрения в учебный процесс на кафедре клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», на кафедре детской онкологии, гематологии и иммунологии Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (в настоящее время – ИПКиПКЗ БГМУ).

Экономическая и социальная значимость заключается в уменьшении экономических затрат и снижении сроков диагностики гематологической патологии у детей, в связи с ранним выявлением гемолитических анемий.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации представлена 31 научная работа, общим объемом 10 авторских листов, из них 11 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике

Беларусь; 1 статья в рецензируемом журнале ВАК Российской Федерации; 1 статья в зарубежном журнале; 10 статей и 8 тезисов в сборниках материалов конференций. Разработаны 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и 2 рационализаторских предложения.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Мицура Е.Ф. «Наследственный сфероцитоз у детей: морфофункциональные характеристики эритроцитов и новые аспекты лабораторной диагностики» оформлена с учетом требований инструкции Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации по оформлению диссертаций и авторефератов, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь № 3 от 28.02.2014 (в редакции Постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 122 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, списка использованных источников и публикаций соискателя, приложений.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные результаты и оформлен в соответствии с требованиями, установленными Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь.

Замечания по диссертационной работе

Существенных замечаний нет. По тексту диссертации имеются отдельные стилистические и грамматические погрешности, которые не касаются сути работы и не повлияли на объективность сделанных автором выводов. Целесообразно было бы привести в работе расчет экономической эффективности разработанных автором методов.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационное исследование Мицура Е.Ф. является завершенным самостоятельно выполненным научным трудом с использованием соответствующих поставленным задачам современных методов исследования. Выполненное исследование по объему, новизне, личному вкладу соискателя, научной и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные положения работы имеют высокий уровень апробации, представлены на

республиканских и международных научно-практических конференциях, обсуждены на заседаниях научных коллективов и практических работников здравоохранения. Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практическое здравоохранение и образовательный процесс.

Все вышеуказанное, а также уровень теоретической подготовки, владение современными инструментальными и лабораторными методами исследования, способность интерпретировать полученные данные, свидетельствуют о соответствии научной квалификации Мицура Екатерины Федоровны требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Заключение

Диссертационное исследование Мицура Екатерины Федоровны на тему «Наследственный сфероцитоз у детей: морфофункциональные характеристики эритроцитов и новые аспекты лабораторной диагностики», выполненное под научным руководством кандидата медицинских наук, доцента Волковой Людмилы Ивановны, по актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, научной и практической значимости представляет собой завершенную, квалификационную, самостоятельно выполненную работу.

Диссертация посвящена решению важной научной проблемы – улучшению качества и снижению сроков диагностики гемолитических анемий у детей.

Работа содержит принципиально новые, научно обоснованные результаты, совокупность которых является значительным достижением в гематологии.

Диссертационное исследование Мицура Е.Ф. отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации согласно пп. 19–21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Мицура Е.Ф по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови за:

1. изучение структуры гемолитических анемий в Республике Беларусь, установление распространенности наследственного сфероцитоза в детской популяции;
2. определение значимости клинико-лабораторного спектра показателей в диагностике наследственного сфероцитоза у детей, установление дополнительных гематологических показателей и их пороговых

значений в зависимости от возраста;

3. оценку показателей про- и антиоксидантной системы, морфологических параметров и механических свойств мембран эритроцитов, с выявлением неоднородности структуры мембранного цитоскелета эритроцитов для дискоцитов, изменяющейся в процессе трансформации дискоцитов в сфероциты, у пациентов детского возраста с наследственным сфероцитозом.

4. доказательство высокой диагностической значимости оценки на проточном цитометре осмотической резистентности эритроцитов.

5. разработку научно обоснованного алгоритма диагностики гемолитических анемий у детей для использования на всех уровнях оказания медицинской помощи в Республике Беларусь с целью минимизации затрат на определение основных видов гемолитических анемий у детей.

Официальный оппонент,
доцент кафедры педиатрии №2
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кандидат медицинских наук, доцент



В.Е.Потапова

Личную подпись

ЗАВЕРЯЮ

Старший инспектор по кадрам



Потаповой В.Е.

А.М. Коровин