

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
медицинских наук, доцент



Д.О. Иванов

19 ноября 2018 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации на диссертационную работу Кирилла Алексеевича
Смирнова «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации
гемопозитических стволовых клеток», выполненной под руководством доктора
медицинских наук, профессора Владимира Александровича Добронравова и
доктора медицинских наук, профессора Бориса Владимировича Афанасьева,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям 14.01.29 – Нефрология и
14.01.21 – Гематология и переливание крови

Актуальность проблемы

Острое повреждение почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является общей проблемой нефрологии, гематологии и трансфузиологии, трансплантологии.

Актуальность выбранной Кириллом Алексеевичем Смирновым темы исследования обусловлена многообразием причин и особенностями патогенеза, течения и исхода острого повреждения почек у пациентов после аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Проблема ранней диагностики острого повреждения почек у пациентов после аллогенной или аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток еще не нашла своего окончательного решения.

В отечественной нефрологии не разработан диагностический стандарт доклинической диагностики острого повреждения почек у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В отечественной нефрологии, гематологии и трансфузиологии, трансплантологии не изучено прогностическое значение мочевых биомаркеров повреждения канальцев перед и после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с целью доклинической диагностики и исхода острого повреждения почек.

В зарубежной литературе имеются единичные публикации результатов исследования прогностического значения мочевых биомаркеров ранних стадий повреждения канальцев у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Morito T., Ando M., Tuchia K. et al, 2011; Shingai N., Morito T., Najima Y. et al, 2014; Taghizadeh-Ghehi M., Sarayani A., Ashouri A. et al, 2015).

Диссертация Кирилла Алексеевича Смирнова «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», выполненная в Федеральном государственном бюджетном

образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством авторитетных ученых профессора Владимира Александровича Добронравова и профессора Бориса Владимировича Афанасьева, призвана определить клиническое значение острого повреждения почек, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, и возможности его предиктивной диагностики на основе применения молекулярных биомаркеров, отражающих повреждение клеток тубулярного эпителия.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов

Следует подчеркнуть, что диссертация Кирилла Алексеевича Смирнова «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» является первым исследованием в отечественной нефрологии, гематологии и трансплантологии, в котором представлены новые данные о динамике изменений концентрации биомаркеров в моче, отражающих субклинические стадии структурных и функциональных изменений клеток проксимальных и дистальных канальцев почки, у пациентов в раннем периоде после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Все результаты диссертационного исследования, полученные Кириллом Алексеевичем Смирновым, являются новыми.

Автором установлена высокая частота (74%) развития острого повреждения почек (в течение 1-5 недель в 55%) у больных с острым лимфобластным лейкозом, острым и хроническим миелоидным лейкозом, неходжскинской лимфомой, миелодиспластическим синдромом, талассемией, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Автором получены новые данные, демонстрирующие раннее повышение концентрации биомаркеров кластерина, кальбиндина, интерлейкина-18 (IL/ИЛ-18), протеина хемотаксиса моноцитов (MCP-1),

молекулы повреждения почек (KIM-1), глутатион- π -трансферазы (GST- π) у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток еще до возникновения клинических проявлений острого повреждения почек.

Автором впервые установлено, что повышение концентрации в моче биомаркеров кальбиндина, кластерина, MCP-1, KIM-1 и последующее повышение креатинина сыворотки крови у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток являются независимыми предикторами развития острого повреждения почек.

Новым для нефрологии, гематологии и трансплантологии следует считать достоверно установленную автором повышенную концентрацию в моче кластерина, кальбиндина, KIM-1 и MCP-1 у умерших в отличие от выживших больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Автором впервые приведены доказательства того, что острое повреждение почек является независимым фактором, ассоциированным с существенным увеличением относительного риска смерти больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость заключается в том, что полученные результаты исследования демонстрируют нефрологам, гематологам, трансфузиологам и трансплантологам высокую частоту и особенности развития острого повреждения почек у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углубленном изучении и научном доказательстве диагностической и прогностической значимости повышения концентрации мочевых биомаркеров кластерина, кальбиндина, IL-18, MCP-1, KIM-1, GST- π у пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток, имеющих и не имеющих развитие острого повреждения почек.

Значимость для науки и практики заключается в установлении высокой информативности методов ранней предиктивной диагностики повреждения по результатам определения концентрации мочевых биомаркеров: кластерина, кальбиндина, IL-18, MCP-1, KIM-1, GST-π.

Разработанные автором практические рекомендации для реализации предиктивного подхода к диагностике и ведению случаев острого повреждения почек у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, безусловно, прогрессивны и практичны.

Автором установлены критерии прогноза выживаемости пациентов с острым повреждением почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по повышению концентрации в моче биомаркеров, среди которых увеличение мочевой экскреции кластерина ассоциировано с риском неблагоприятного прогноза исхода.

Доказанные в результате исследования факторы, достоверно ассоциированные с выживаемостью больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (белково-энергетическая недостаточность, суммарное число используемых нефротоксичных препаратов, инфекционные осложнения, развитие острой реакции трансплант против хозяина, острое повреждение почек), имеют существенное научное и практическое значение для нефрологии, гематологии и трансфузиологии, трансплантологии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций рассматриваемой диссертации К. А. Смирнова следует признать высокой и соответствующей требованиям ВАК РФ.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы адекватными поставленным задачам программой исследования, достаточным количеством анализируемого материала при использовании современных и информативных методов

исследования, современной статистической обработкой результатов исследования, грамотной интерпретацией полученных новых данных.

При оценке достоверности результатов диссертации следует отметить использование дизайна открытого проспективного исследования, современных классификации острого повреждения почек (KDIGO, 2012), методов оценки функции почек (скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина в формуле MDRD), выбора биомаркеров по топической диагностике повреждения проксимальных и/или дистальных канальцев, собирательных трубок, методики определения их концентрации в моче, оценки выживаемости пациентов по методу Kaplan-Meier, расчета чувствительности и специфичности биомаркеров.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы с указанием организаций, где их
целесообразно внедрить**

Результаты исследования включены в научно исследовательскую и учебную работу кафедры пропедевтики внутренних болезней, НИИ нефрологии научно-клинического исследовательского центра, кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, лечебную работу клиник ФГБОУ ВО Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Разработанные автором в результате исследования практические рекомендации для реализации предиктивного подхода к диагностике и ведению случаев острого повреждения почек у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток достойны широкого внедрения в лечебный, образовательный процесс медицинских учреждений здравоохранения, научно-исследовательских и высших учебных учреждений Российской Федерации.

Внедрение в нефрологическую, гематологическую, трансплантологическую практику медицинских учреждений здравоохранения предложенного и разработанного автором алгоритма предиктивной диагностики острого повреждения почек по результатам

повышения концентрации мочевых биомаркеров кластерина, кальбиндина, IL-18, MCP-1, KIM-1, GST-π у пациентов до и после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, оптимизирует раннюю диагностику острого повреждения почек.

Диссертационная работа К.А. Смирнова обосновывает междисциплинарный подход к ведению нефрологами, гематологами и трансфузиологами, трансплантологами пациентов, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Целесообразно включить результаты диссертационной работы Кирилла Алексеевича Смирнова «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» в национальные рекомендации по диагностике и лечению острого повреждения почек.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Научные публикации полностью отражают результаты диссертационного исследования К.А. Смирнова. Основные положения диссертации К.А. Смирнова доложены и обсуждены на российских и международных конференциях и конгрессах.

Оценка изложения диссертации

Диссертация изложена на 161 странице, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 302 источника, из них 11 отечественных и 291 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 20 рисунками.

Оценка изложения обзора литературы, 3-х глав результатов, обсуждения, обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, новизны, научной и практической значимости диссертации К.А. Смирнова свидетельствует о завершённой, научно-квалификационной работе.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен на 21 странице, иллюстрирован 10 таблицами и 9 рисунками, полностью отражает результаты исследования и основные положения диссертации. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в диссертационном исследовании.

При рассмотрении диссертации Кирилла Алексеевича Смирнова «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» принципиальных замечаний не возникло. Диссертация достойна высокой оценки.

Заключение

Диссертация Кирилла Алексеевича Смирнова «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под руководством авторитетных ученых профессора Владимира Александровича Добронравова и профессора Бориса Владимировича Афанасьева, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований мочевых биомаркеров решена крупная научная задача нефрологии, гематологии и переливания крови, трансплантологии по оптимизации предиктивной диагностики и лечения острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, имеющей существенное значение для науки и практики.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, теоретической и практической значимости диссертация Кирилла Алексеевича Смирнова «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под руководством профессора Владимира Александровича Добронравова и профессора Бориса Владимировича Афанасьева, полностью соответствует

требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 – Нефрология и 14.01.21 – Гематология и переливание крови.

Отзыв заслушан, обсужден нефрологами и гематологами, утвержден на заседании кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, протокол № 6 от 13 ноября 2018 г.

Заведующая кафедрой факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор, нефролог,
специальность 14.01.29 – Нефрология

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург,

ул. Литовская, д.2

8(812) 4165286

E mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Н.Д. Савенкова

Доцент кафедры факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент, гематолог,
специальность 14.01.21 – Гематология и
переливание крови

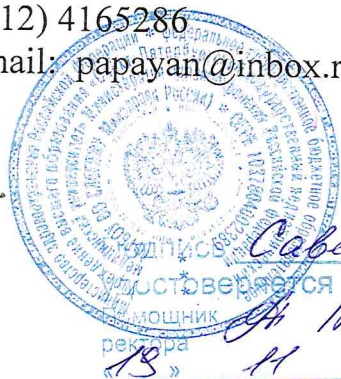
Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург,

ул. Литовская, д.2

8(812) 4165286

E mail: papayan@inbox.ru

К.А. Папаян



Савенкова Н.Д., Папаян К.А.

И. Юркова С.А.

регистрация
18.11.2018 г.