

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Смирнова Кирилла Алексеевича на тему: «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 – нефрология и 14.01.21- гематология и переливание крови

Актуальность темы.

Острое повреждение почек (ОПП) является одной из распространённых междисциплинарных проблем современной медицины как за рубежом, так и в РФ, поскольку оно осложняет течение самых различных заболеваний и терапевтических методик, связано с неблагоприятными исходами и ростом медикоэкономических затрат. Не являются исключением и онкогематологические заболевания и методы их лечения, в частности трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Так, из литературы известно, что смертность при развитии ОПП в раннем посттрансплантационном периоде может превышать 30%.

Негативное прогностическое влияние ОПП не случайно и имеет логичные объяснения с точки зрения патофизиологии. Почка, при её повреждении, становится мощным триггером развития и/или прогрессирования экстраренальной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, системное воспаление, инфекционные осложнения), и формирования мультиорганной недостаточности за счёт целого ряда механизмов межорганного цитокинового взаимодействия. Немаловажен и тот факт, что ОПП зачастую завершается развитием хронической болезни почек (ХБП), самостоятельной нозологической единицы, отрицательным образом сказывающейся на исходах пациентов. Таким образом, не вызывает сомнения актуальность исследования заболеваемости ОПП в перитрансплантационном периоде, его влияния на выживаемость больных,

особенностей профилактики и диагностики ОПП, учитывая и то, что информация по этим проблемам исчерпывается зарубежными публикациями последних лет, а в отечественной литературе отсутствует вовсе.

О недостатках рутинных параметров диагностики ОПП (креатинин сыворотки и диурез) известно достаточно давно. Оценка диуреза в условиях ТГСК малоэффективна в виду интенсивной инфузионной терапии. Концентрации креатинина сыворотки у этих пациентов подвержены влиянию множества экстраренальных факторов, и, отражая ту или иную степень дисфункции органа (ОПП), свидетельствуют о выраженном и малообратимом повреждении с утратой более половины действующей массы нефронов, когда снижается эффективность доступных на сегодня методов профилактики и лечения обсуждаемого состояния. В связи с этим основным направлением современной нефрологии является предупреждение возникновения ОПП и осуществление воздействий на ранних этапах его формирования. Отсюда вытекает проблема оценки диагностической значимости биомаркеров (БМ), позволяющих выявлять альтерацию нефроцитов на самых ранних этапах (до повышения креатинина сыворотки и снижения скорости клубочковой фильтрации- СКФ). Информации относительно применения БМ для этих целей у пациентов после ТГСК практически нет. Интересной является и роль БМ в оценке прогноза пациентов, переносящих субклиническое повреждение почек без развития их дисфункции (ОПП), в этом отношении уже появились единичные публикации, однако подобные данные для пациентов после ТГСК отсутствуют как в мировой, так и в отечественной литературе. Всё вышеперечисленное подтверждает актуальность и своевременность рецензируемого диссертационного исследования.

Научная новизна исследования и научных результатов.

Автором впервые в РФ получены данные по заболеваемости ОПП после ТГСК в одном из гематологических центров СПб, выявлена и статистически доказана независимая ассоциация острой дисфункции почек со снижением выживаемости пациентов в раннем периоде после ТГСК. Кирилл Алексеевич впервые проанализировал изменение мочевого экскреции комплекса БМ в динамике за период 5 недель у больных, подвергшихся аллогенной ТГСК, выявил достоверную ассоциацию ряда БМ с риском развития острой дисфункции почек в посттрансплантационном периоде. Принципиально новой является обнаруженная автором взаимосвязь повышенной экскреции БМ с ухудшением выживаемости этих пациентов в посттрансплантационном периоде. Подобные данные отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Ценность для науки и практики данного диссертационного исследования заключается в создании научно обоснованного базиса для развития практического подхода к предиктивной диагностике, а соответственно и профилактике ОПП ассоциированного с ТГСК. Этот подход основан на использовании БМ и позволяет диагностировать субклиническое, потенциально обратимое повреждение почек, когда реакция со стороны рутинных параметров (креатинин, диурез) отсутствует. Динамический контроль мочевых концентраций БМ позволяет оценивать риск развития острой дисфункции почек, своевременно применять доступные на сегодняшний день методы терапии и профилактики этого осложнения. Немаловажным является и то, что анализ БМ может явиться еще одним критерием оценки посттрансплантационного прогноза, учитывая выявленную ассоциацию БМ с выживаемостью пациентов, независимую от других факторов, в том числе и ОПП как такового.

Реализация и апробация результатов исследования

Результаты рецензируемой диссертационной работы были представлены в форме постерных сообщений на IX международном симпозиуме памяти Р.М. Горбачёвой “Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия” (Сочи 2015 год), на 53 международном конгрессе европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа ERA-EDTA (European Renal Association- European Dialysis and Transplantation Association) (Вена 2016 год), и на 54 международном конгрессе европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа ERA-EDTA (European Renal Association- European Dialysis and Transplantation Association) (Мадрид 2017 год). Кроме того, по результатам работы автором сделано несколько устных докладов: на VIII съезде научного общества нефрологов России (Москва 2015 год), конференции педиатров-нефрологов, урологов “Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается” (Санкт-Петербург 2016 год), всероссийской научно-практической конференции “Боткинские чтения” (Санкт-Петербург 2017 год).

Основные положения данной работы нашли отражение в 6 публикациях, из которых 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК. Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры пропедевтики внутренних болезней, НИИ нефрологии научно-клинического исследовательского центра, в образовательную программу на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, а также в практическую работу клиник ФГБОУ ВО “Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова” Министерства здравоохранения РФ.

В основу диссертационной работы положены данные клинико-лабораторного исследования 90 пациентов гематологического профиля, подвергнутых процедуре аллогенной ТГСК. Руководствуясь данными литературы, диссертант применил критерии включения, которые позволили ему сконцентрировать внимание на пациентах без ХБП и значимых клинических

состояний, оказывающих влияние на функцию почек. В последующем данный отбор позволил сделать существенные выводы о заболеваемости ОПП, ассоциированным именно с аллогенной ТГСК. Важной заслугой диссертанта явилось применение современного метода мультиплексного анализа для симультантной оценки мочевых концентраций целого ряда БМ. Соискатель лично принимал участие во всех этапах этого исследования. Полученные в результате исследований данные обработаны методами параметрической и непараметрической статистики. Можно сделать вывод о том, что объём клинического материала и методы, применённые в этой диссертационной работе, адекватны цели и задачам проведённого исследования. Автор формулирует четыре положения, выносимых на защиту. Научные положения резюмируют практически все результаты данной работы, обоснованы и их достоверность не вызывает сомнений.

Таким образом, результаты диссертационной работы, методы, применённые для их получения, положения, выносимые на защиту следует признать обоснованными и достоверными.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, имеет традиционную структуру, состоит из введения, трёх глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список включает 11 источников на русском языке и 291 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 20 рисунками.

Во введении раскрыта актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы, содержится информация об апробации, научной новизне и положениях, выносимых на защиту. В первой главе-обзоре литературы-раскрыты современные представления о концепции острого повреждения почек, его эпидемиологии у больных, получающих трансплантацию

гемопозитических стволовых клеток (ТГСК), также обсуждены основные специфические этиологические факторы развития ТГСК-ассоциированного ОПП и особенности его диагностики, включая обоснованность применения биомаркеров. Во второй главе детально рассмотрен дизайн исследования, приведена подробная характеристика обследованной группы пациентов, методов клинического и лабораторного исследования и статистической обработки.

Третья глава содержит семь подглав. Первая подглава посвящена заболеваемости ОПП после ТГСК. Автором проанализирован период 5 недель, определены частоты развития острой дисфункции почек на каждой неделе посттрансплантационного периода.

Во второй подглаве раскрыта проблема выживаемости больных, переносящих ОПП. Автором статистически доказана независимая связь обсуждаемого состояния с ухудшением выживаемости пациентов как в раннем, так и в отдалённом посттрансплантационном периоде.

Третья подглава посвящена молекулярной диагностике субклинического повреждения почек, основанной на анализе мочевой экскреции биомаркеров (БМ). Установлено, что экскреция кластерина, кальбиндина, (IL) ИЛ-18, MCP-1, KIM-1, GST-п характеризуется выраженным нарастанием в посттрансплантационном периоде и предшествует развитию дисфункции почек-собственно ОПП.

В четвёртой подглаве проанализированы взаимосвязи исследуемых молекул, обнаружены достоверные корреляционные зависимости между реакцией БМ, отражающих повреждение клеток как проксимальных, так и дистальных канальцев.

В пятой подглаве оценено диагностическое значение БМ для предиктивной диагностики ОПП. Автором выявлены достоверные, независимые от других факторов, связи между рядом молекулярных маркеров повреждения

тубулоцитов (кальбиндином, кластерином, МСР-1 и КИМ-1) и креатинином сыворотки- одним из действующих критериев диагностики ОПП (KDIGO 2012). В результате дальнейшего анализа автором было установлено и статистически доказано, что увеличение мочевого экскреции МСР-1 и/или КИМ-1 является независимым фактором риска формирования острой дисфункции почек, а эти показатели или их суммарное значение обладают хорошей информативностью для предиктивной диагностики ОПП.

Шестая подглава посвящена анализу эффективности использования NGAL (липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) для выявления субклинического повреждения почек в посттрансплантационном периоде. Впервые установлено, что сывороточные концентрации этого БМ зависят от уровня лейкоцитов крови и не могут быть использованы для предикции ОПП у данного контингента больных, продолжительное время находящихся в состоянии лейко- и нейтропении. В то же время обнаружена статистически значимая ассоциация мочевого экскреции этого БМ с увеличением риска развития ОПП после ТГСК.

Последняя седьмая подглава посвящена анализу ассоциаций БМ с выживаемостью этих пациентов. Автором впервые установлено, что почечная экскреция кластерина, кальбиндина, КИМ-1 и МСР-1 была достоверно выше в группе умерших больных. По результатам проведенного мультивариантного анализа выявлено, что увеличение экскреции кластерина, превышающее значение верхней границы 95% ДИ нормы было ассоциировано с риском смерти независимо от других клинических факторов, включая ОПП.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Содержание автореферата соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе рецензирования работы возник вопрос, ответ на который целесообразно заслушать в качестве дискуссии:

1. По Вашему мнению, чем можно объяснить довольно низкую (ниже ожидаемой) частоту ОПП, диагностированного с применением традиционного критерия нарастания P_{Cr} , в первые две недели раннего посттрансплантационного периода, несмотря на множественные нефротоксичные воздействия?

Заключение

Диссертационная работа Смирнова Кирилла Алексеевича «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», представленная к защите в Диссертационный совет Д 208.090.01 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 – нефрология и 14.01.21- гематология и переливание крови, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора В.А. Добронравова и доктора медицинских наук, профессора Б.В. Афанасьева, является научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - разработки методов профилактики острой дисфункции почек у больных, перенёсших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, основанной на применении методов ранней молекулярной диагностики повреждения почки.

По актуальности, объёму проведённых исследований, методическому уровню, новизне, научно-практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. с изменениями № 335 от 21.04.2016 г., а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 – нефрология и 14.01.21- гематология и переливание крови.

20 ноября 2018 года

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ведущий научный сотрудник НИО здоровьесберегающих технологий ФГАО ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бобкова
Ирина Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: +7 (499) 248-05-53

Электронный адрес: rectorat@mma.ru

Подпись официального оппонента заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
д.м.н., профессор



Воскресенская
Ольга Николаевна