

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

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) широко используется при лечении гематологических и негематологических заболеваний у взрослых и детей. Количество ТГСК постоянно увеличивается и в настоящее время достигает 50 тысяч ежегодно. Несмотря на улучшение результатов, проведение ТГСК по-прежнему сопряжено с большим количеством осложнений, среди которых важную роль играет острое повреждение почек (ОПП). Развитие ОПП, в первую очередь, после аллогенной ТГСК (АлТГСК), ухудшает ближайшие и отдаленные результаты трансплантации и увеличивает риск летального исхода. Стандартные критерии диагностики ОПП, основанные на определении концентрации креатинина в сыворотке крови и темпе диуреза, не позволяют выявлять ранние стадии почечной дисфункции у реципиентов аллогенных ГСК, поскольку результаты рутинных исследований зависят от ряда факторов (мышечная масса, степень гидратации, медикаментозная терапия основного заболевания). Ведутся интенсивные поиски предикторов почечной дисфункции, среди которых большое значение придается определению концентрации биологических маркеров (БМ) ОПП в сыворотке крови и моче, позволяющих выявить повреждение почки задолго до повышения концентрации креатинина в сыворотке крови и снижения диуреза и своевременно проводить коррекцию лечения и улучшить его результаты. В настоящее время общепринятые методы выявления субклинического ОПП, ассоциированного с АлТГСК, отсутствуют. В этой связи тема диссертационной работы К.С.Смирнова, посвященной ранней диагностике,

профилактике и изучению прогностического значения ОПП после АлТГСК, является актуальной для науки и практики.

Научная новизна исследования и научных результатов

Автором изучена частота ОПП, ассоциированного с АлТГСК, впервые проанализирована динамика изменения мочевой экскреции ряда БМ, отражающих начальные стадии структурных и функциональных изменений клеток канальцевого эпителия в раннем периоде после трансплантации. Реакция БМ отражает ответ почки на проведение АлТГСК и предшествует возникновению явной дисфункции – ОПП, определяемой по повышению уровня креатинина сыворотки крови и снижению скорости клубочковой фильтрации. Установлено, что некоторые БМ могут служить независимыми предикторами развития ОПП после АлТГСК и ассоциируются со снижением выживаемости пациентов в посттрансплантационном периоде.

Ценность для науки и практики

Диссертантом предложен метод ранней диагностики ОПП и оценки ближайшего и отдаленного прогноза в перитрансплантационном периоде, который основан на определении БМ и позволяет выявлять доклинические и потенциально обратимые стадии повреждения почки. Мониторирование функции почек и выраженности их субклинического повреждения дает возможность оценивать риск развития ОПП как независимого предиктора выживаемости, индивидуализировать тактику лечебно-профилактических мероприятий в раннем посттрансплантационном периоде.

Реализация и апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены на российских и международных научных форумах, основные положения работы изложены в 6 печатных работах, в том числе 4 статьях в реферируемых журналах. Результаты исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу

кафедры пропедевтики внутренних болезней, НИИ нефрологии научно-клинического исследовательского центра, образовательную программу кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, практическую работу клиник ФГБОУ ВО “Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова” Министерства здравоохранения РФ.

Решение поставленных в работе задач основано на комплексном обследовании 90 больных в ходе проведения АлТГСК с использованием современных методов молекулярной диагностики (мультиплексный анализ мочевых биомаркеров субклинического повреждения клеток тубулярного эпителия почки) и статистической обработки, что подтверждает высокий методический уровень диссертации и достоверность полученных данных.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и 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 представлены актуальность исследования, цель и задачи работы, информация об апробации, научной новизне и положениях, выносимых на защиту.

В обзоре литературы содержатся современные представления о концепции ОПП, его эпидемиологии у пациентов в ходе АлТГСК, обсуждены этиологические факторы развития ОПП после трансплантации, диагностика острой дисфункции почек, включая применение БМ.

Во второй главе приведена подробная характеристика обследованных пациентов и методов исследования.

Третья глава содержит семь разделов. В первых двух разделах проанализированы частота, динамика развития ОПП и его влияние на

выживаемость у обследованных пациентов. Установлены высокая частота острой дисфункции почек в посттрансплантационном периоде и независимая связь ОПП с уменьшением выживаемости больных в раннем и отдалённом посттрансплантационном периоде.

В третьем разделе проанализированы особенности почечной экскреции БМ, характеризующих повреждение клеток тубулярного эпителия. Установлено, что концентрация БМ значительно увеличивается после АлТГСК и предшествует развитию клинически явного ОПП.

В четвёртом разделе рассмотрены взаимосвязи исследуемых БМ, выявлена достоверная корреляция между маркерами, отражающими повреждение клеток проксимальных и дистальных канальцев.

В пятом разделе оценено диагностическое значение БМ для ранней диагностики ОПП. Автором выявлены достоверные связи между рядом БМ и креатинином – традиционным параметром критерием выявления ОПП. При множественном регрессионном моделировании установлен независимый от других клинических показателей характер данных взаимосвязей, установлены наиболее значимые изменения.

В шестом разделе проанализировано значение одного из наиболее изученных предикторов почечной дисфункции – липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов. Установлено, что данный биомаркер не может использоваться для выявления доклинического повреждения почек у больных после АлТГСК, так как зависит от количества уровня лейкоцитов в крови, однако его повышение коррелирует с увеличением риска развития ОПП.

В седьмом разделе данной главы проанализировано влияние экскреции БМ субклинического ОПП на выживаемость больных. Выявлено, что почечная экскреция кластерина, кальбиндина, KIM-1 и MCP-1 была достоверно выше в группе умерших больных. По результатам проведенного мультивариантного анализа установлено, что достоверное увеличение

экскреции кластерина ассоциировано с риском смерти независимо от других клинических факторов, включая ОПП.

В обсуждении полученные результаты сопоставлены с литературными данными, дано объяснение выявленных изменений. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы и возражений не вызывают. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. Вместе с тем имеются вопросы и замечания дискуссионного характера.

1. Анализировалась ли автором частота развития острого повреждения почек в зависимости от времени его развития после проведения трансплантации и наличия приживления трансплантата и, если да, каковы полученные результаты?
2. Не вполне обоснованным представляется объем обзора литературы (52 страницы) по сравнению с главой, в которой отражены результаты собственных исследований (30 страниц).
3. Автором выявлена достоверная зависимость частоты острого повреждения почек с рядом параметров, в частности, развитием реакции «трансплантат против хозяина», синдрома лизиса опухоли, веноокклюзионной болезни, однако это не нашло отражения в выводах и практических рекомендациях.

Заключение

Диссертационная работа Смирнова Кирилла Алексеевича «Диагностика острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора В.А. Добронравова и доктора медицинских наук профессора Б.В. Афанасьева, является законченной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача ранней диагностики и профилактики острой дисфункции почек у больных

По актуальности темы, объёму проведённых исследований, методическому уровню, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов и положений рецензируемая работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. с изменениями № 335 от 21.04.2016г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.29 – нефрология и 14.01.21-гематология и переливание крови.

Профессор, выполняющий лечебную работу,
кафедры последипломного медицинского образования
Федерального государственного бюджетного образовательного
Учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
доктор медицинских наук профессор

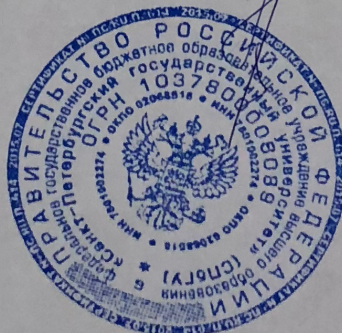
А.Н. Богданов

19 ноября 2018 года

199106, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д.8 а
Телефон организации: +7 (812) 3241270
Электронный адрес организации: dis_medfak@mail.ru

Подпись Богданова Александра Николаевича заверяю:

“20” ноября 2018 г.



ЗАМ. НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
Е. П. КРАСНОВА