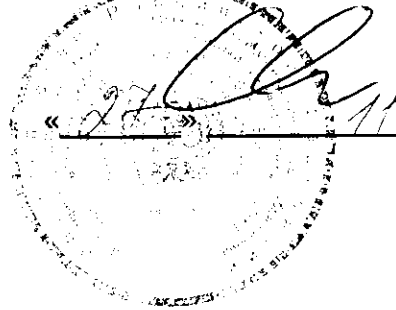


«Утверждаю»

Проректор по научной работе Санкт-Петербургского
государственного университета



С.П.Туник

2015 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертационной работе Храбровой Марии Сергеевны на тему: **«Выживаемость аллографта почки: значение иммунологического риска и клинко-морфологических факторов»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.29 – нефрология.

Актуальность темы диссертации

Аллоотрансплантация почки представляет собой наиболее эффективный метод лечения терминальной почечной недостаточности. Количество реципиентов почечного трансплантата повсеместно возрастает, в том числе в Российской Федерации. В этой связи для трансплантационной нефрологии актуальной задачей становится выявление факторов, независимо влияющих на отдаленную выживаемость аллографта почки, чему и посвящена представленная диссертационная работа. Одной из основных причин потери трансплантированного органа является развитие реакции отторжения вследствие конфликта иммунных систем донора и реципиента. Возможность развития отторжения аллографта почки в любой момент посттрансплантационного периода определяет целесообразность оценки риска развития подобного повреждения в предтрансплантационном периоде, что позволяет производить коррекцию лечебных мероприятий у конкретного реципиента. С целью оценки предтрансплантационного иммунологического риска в клинической практике используют традиционные факторы: количество несовпадений по HLA-антигенам, факт предшествующей сенсibilизации и ее уровень (предсуществующие и донор-специфические антитела). В то же время, общепринятого мнения, касающегося подхода к градации пациентов по уровню предтрансплантационного иммунологического риска на основе перечисленных выше факторов, в настоящий момент в трансплантологии солидных органов не представлено. В диссертационной работе предложено решение данного актуального вопроса. Неотъемлемой от исследования влияния иммунологического риска задачей является изучение его связи с различными типами иммунного повреждения. С этой точки зрения наиболее важным можно считать исследование связи

предтрансплантационного иммунологического риска с развитием таких форм иммунных реакций, которые протекают без явного признака вовлечения В-клеточного звена иммунной системы, а именно без донор-специфических антител. В этом отношении мало изученным является микроваскулярное воспаление – моноцитарно-макрофагальная реакция с вовлечением эндотелия капилляров клубочка и перитубулярных капилляров. Гломерулит и перитубулярный капиллярит представляют собой нередкие варианты поражения аллографта почки, однако, их прогностическое значение окончательно не определено, особенно в отношении вариантов микроваскулярного воспаления, протекающих с негативными донор-специфическими антителами. Оценке связи этого типа иммунного повреждения с отдаленными исходами аллотрансплантации почки посвящена большая часть диссертационной работы. Актуальность тематики представленного исследования определяется применением комплексного подхода к выявлению структуры независимых предикторов прогноза аллотрансплантации почки среди множества различных по своему характеру факторов: иммунологических, клинических и морфологических. Причем, включение в число исследуемых потенциальных факторов прогноза иммунологического риска, стратифицированного с применением собственного подхода, а также различных вариантов микроваскулярного воспаления делает данную диссертационную работу уникальной.

Научная новизна исследования

Использованный принцип стратификации предтрансплантационного иммунологического риска, основанный на анализе выживаемости аллографта почки, применен в данной диссертационной работе впервые. Соответственно, новыми являются данные о наличии независимой связи повышенного предтрансплантационного иммунологического риска с прогнозом аллотрансплантации почки, продемонстрированные при анализе, включившем другие предтрансплантационные клинические факторы в качестве потенциальных предикторов неблагоприятного исхода.

Автором продемонстрирована независимая связь повышенного иммунологического риска, стратифицированного с применением нового подхода, с развитием таких иммунных реакций, как антительно-опосредованное отторжение и микроваскулярное воспаление. Установлено, что повышенный иммунологический риск независимо ассоциирован с развитием как гломерулита, так и перитубулярного капиллярита. Впервые представлены данные, касающиеся независимой связи повышенного предтрансплантационного иммунологического риска с различными вариантами воспалительной реакции в капиллярах клубочка, протекающими без формирования донор-специфических антител. Так, показана независимая связь повышенного иммунологического риска с типом иммунного повреждения трансплантата, сочетающим Т-клеточное отторжение и гломерулит. Интересно, что наличие связи повышенного иммунологического риска с развитием воспаления микрососудов клубочка, протекающее без иных вариантов повреждения аллографта

и при отсутствии донор-специфических антител, выявлено не было, что также является новым в этой области нефрологии.

В отношении прогноза аллотрансплантации почки в диссертационной работе впервые продемонстрировано доминирующее значение вовлечения в иммунный воспалительный процесс именно гломерулярных капилляров. Показано, что гломерулит без детектируемых донор-специфических антител является независимым предиктором отдаленного прогноза аллотрансплантации почки.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные в ходе предпринятого автором подробного изучения различных форм микроваскулярного воспаления, подразумевают наличие иммунных путей формирования этого типа повреждения, не ограничивающихся только антительно-опосредованным механизмом, что определяет теоретическую значимость представленной диссертационной работы. Молекулярные и клеточные механизмы развития гломерулита, протекающего без образования донор-специфических антител, требуют дальнейших исследований, которые могли бы определить подходы к лечению этого типа иммунного повреждения почечного трансплантата.

Принцип стратификации иммунологического риска, предложенный в данной работе, является применимым в практической трансплантологии и позволяет прогнозировать отдаленные исходы аллотрансплантации и развитие иммунных повреждений аллографта почки. Исходя из результатов диссертационной работы, с практической точки зрения тактика ведения реципиента, направленная только на раннюю диагностику антительно-опосредованного отторжения, не является оптимальной. Выявление такого независимого предиктора прогноза аллотрансплантации, как микроваскулярное воспаление капилляров клубочка при негативных донор-специфических антителах, в практической работе требует выполнения рутинных морфологических исследований почечного аллографта, что позволит своевременно модифицировать терапию и тем самым улучшить отдаленный прогноз. С теоретической точки зрения представленные результаты позволяют предложить дальнейшие исследования, направленные на поиск иных, более специфичных, чем донор-специфические антитела, маркеров иммунного повреждения аллографта почки.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты представленного диссертационного исследования могут быть внедрены в практическую работу нефрологических отделений, специализирующихся в области трансплантации почки, а также в учебный процесс и научную работу кафедр, занимающихся исследованиями в области нефрологии.

Реализация и апробация результатов исследования

Апробация результатов диссертационного исследования была выполнена в виде стендового доклада на 51-ом международном конгрессе Европейской ассоциации нефрологов, трансплантологов и врачей диализа (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) (Амстердам, 2014), а также устного сообщения на Всемирном конгрессе трансплантологов (World Transplant Congress) (Сан-Франциско, 2014), а также на заседании нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С.П.Боткина (Санкт-Петербург, 2014). По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, которые, как и автореферат, отражают основные результаты исследования. В изданиях, рекомендованных ВАК, по теме диссертации напечатаны 3 оригинальных статьи, одна из которых опубликована в зарубежном издании, посвященном трансплантологии.

Структура диссертации и объем диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, материал изложен на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 7 источников на русском и 202 на иностранных языках. Текст иллюстрирован 16 таблицами и 14 рисунками.

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов

Степень достоверности проведенных исследований, выводов и рекомендаций не вызывают сомнения и определяется объемом набранного материала, выбором методов статистического анализа, адекватных для реализации поставленных цели и задач, что соответствует современному уровню науки. Выводы являются обоснованными и отражают основное содержание работы, подчеркивают новизну исследования и значимость полученных результатов. Основные положения диссертации достаточно полно представлены в опубликованных работах.

Принципиальных замечаний, негативно влияющих на общую оценку работы, нет. Можно отметить наличие некоторых погрешностей в оформлении текста диссертации, а именно, использование шрифта разной размерности в представленных таблицах, что не является существенным в научном и практическом отношении.

Заключение

Изложенное выше позволяет заключить, что диссертационная работа Храбровой М.С. «Выживаемость аллографта почки: значение иммунологического риска и клинико-морфологических факторов», выполненная в Первом Санкт-Петербургском Медицинском Университете им.акад. И.П.Павлова под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Добронравова В.А., является законченным самостоятельным научным квалифицированным трудом, в котором решена актуальная для трансплантационной нефрологии задача комплексной оценки

прогноза аллотрансплантации почки, учитывающая как предтрансплантационный иммунологический риск, к определению которого применен собственный новый подход, так и посттрансплантационные морфологические факторы, включая мало изученный до этого тип иммунного повреждения, а именно, микроваскулярное воспаление.

Диссертация Храбровой М.С. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – нефрология.

Отзыв подготовлен профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессором Плоткиным Владимиром Яковлевичем. Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней 25.11.2015 г, протокол заседания № 4.

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней
(Медицинского факультета)
Санкт-Петербургского государственного
университета, д.м.н., профессор

Плоткин

Плоткин Владимир Яковлевич

Адрес: 199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д.7/9

Телефон: (812) 328-97-01

Электронная почта: sbpu@sbpu.ru

