ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, Боровковой Натальи Валерьевны на диссертационную работу соискателя кафедры аллергологии и иммунологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения республики Таджикистан» Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича на тему: «Оптимизация диагностики и профилактики гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии до трансплантации почки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Актуальность исследования

Трансплантация почки является основным эффективным методом лечения хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии, позволяющим улучшить выживаемость и качество жизни пациентов. По данным международных исследований, ежегодно фиксируется рост числа пациентов с ХБП, что связано с увеличением продолжительности жизни, распространенностью сахарного диабета, развитием гипертонии и других факторов риска. Согласно статистике, только в развитых странах каждый десятый человек страдает теми или иными проявлениями ХБП. Следует отметить важность подбора донорского органа, позволяющего обеспечить его длительное функционирование.

Особое значение подбор органа для трансплантации имеет у пациентов, сенсибилизированных к антигенам главного комплекса гистосовместимости. По данным разных авторов число сенсибилизированных пациентов в «листе ожидания» трансплантации почки варьирует от 15 до 30%. Для таких пациентов трансплантация почки сопряжена с рядом проблем. В посттрансплантационном периоде у пациентов с предшествующей сенсибилизацией к HLA повышается риск развития острого гуморального отторжения, что существенно ухудшает прогноз и снижает функциональность трансплантата. Частота иммунологических осложнений среди пациентов с высоким уровнем аллосенсибилизации достигает 20–30%. Эти показатели подчеркивают необходимость совершенствования методов диагностики,

профилактики и подбора доноров для снижения риска отторжения и улучшения долгосрочных результатов трансплантации.

Диссертация Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича направлена на решение проблемы гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии. Автором проведен анализ факторов риска развития сенсибилизации к антигенам главного комплекса гистосовместимости у женщин с ХБП 5 стадии. В работе также разработаны алгоритмы подбора доноров для высокосенсибилизированных пациентов с использованием программ HLA Matchmaker и PIRCHE-II, что позволяет существенно снизить риск развития гуморального отторжения. Работа имеет особое значение для клинической практики Республики Таджикистан, так как результаты исследования способны существенно повысить эффективность трансплантации почек и снизить смертность среди пациентов с терминальной стадией ХБП.

Соответствие диссертации специальностям и направлениям науки, по которым она представляется к защите.

Общее направление диссертационного исследования Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича, сформулированная цель работы, поставленные задачи, примененные методы исследования и полученные результаты полностью соответствуют заявленной специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

В рамках работы изучены иммунологические аспекты формирования антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости, использованы методы диагностики и профилактики гуморального отторжения, что непосредственно связано с клинической иммунологией и аллергологией. Разработанные алгоритмы подбора доноров и методы стратификации риска гуморального отторжения почечного трансплантата отвечают требованиям современной медицинской науки и практики. Практические рекомендации, изложенные в диссертации, имеют высокую значимость, как для клинической иммунологии, так и для трансплантологии, и могут быть интегрированы в практическую деятельность трансплантационных центров.

Новизна исследования и полученных результатов. Новизна диссертационной работы Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича обусловлена уникальностью исследовательского подхода, клинического материала, цели, задач и предмета исследования. Автором проведен комплексный анализ факторов, таких как предшествующие трансплантации, переливание крови, количество беременностей, увеличивающих риск формирования анти-HLA-антител. Проведен сравнительный анализ результатов трансплантации почек при подборе пары донор-реципиент на основе исследования несоответствия по HLA, HLA Matchmaker и PIRCHE-II. Впервые разработаны инновационные методы стратификации риска гуморального отторжения, основанные на оценке эпитопных несовпадений и аллореактивности. Внедрена техника подбора оптимального донора, учитывающая не только стандартные HLA-параметры, но и дополнительные иммунологические характеристики, позволяющие минимизировать риск развития донор-специфических антител (DSA).

Предложенные автором методы подбора донора для высоко-сенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии обеспечивает снижение частоты развития гуморального отторжения в посттрансплантационном периоде с 12,0% до 5,0%, что является важным показателем повышения эффективности лечения и благоприятного долгосрочного прогноза для таких пациентов.

Значимость для науки и практики. Научная и практическая значимость диссертационной работы Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича не вызывает сомнений. Разработанные подходы к подбору доноров для высокосенсибилизированных реципиентов, стратификации риска и профилактике осложнений являются значимыми достижениями в области трансплантологии.

В работе разработаны и внедрены инновационные методы, позволяющие прогнозировать и предотвращать развитие осложнений. Использование шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker обеспечило возможность точного подбора доноров, минимизируя несовпадения, что привело к снижению уровня донор-

специфических антител (DSA) и значительно улучшило результаты трансплантации. Эти подходы способствуют оптимизации предоперационной подготовки и повышению качества послеоперационного ведения пациентов.

Практические рекомендации, сформулированные в работе, направлены на внедрение инновационных методов диагностики и лечения в деятельность трансплантационных центров. Применение предложенных алгоритмов и методик позволяет:

- Снизить частоту гуморального отторжения и связанных с ним осложнений.
- Улучшить показатели выживаемости и функциональности почечного трансплантата.
- Повысить качество жизни пациентов, нуждающихся в трансплантации.

Особую значимость результаты исследования приобретают в условиях ограниченных ресурсов, характерных для здравоохранения Республики Таджикистан. Разработанные подходы адаптированы к реалиям развивающихся стран, что делает их универсально применимыми в трансплантационной практике регионов с ограниченным доступом к трупному донорству.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертационной работы. Новизна и достоверность полученных результатов диссертации Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича подтверждаются репрезентативностью выборки, включающей 120 пациентов, что обеспечивает надежность и статистическую значимость выводов. Применение современных методов клинической диагностики, лабораторных и инструментальных исследований, таких как анализ на основе технологий Luminex и оценка эпитопных несовпадений, позволило выявить ключевые факторы риска сенсибилизации и развития гуморального отторжения.

Дополнительным подтверждением достоверности результатов является использование обоснованных статистических методов обработки данных, включая корреляционный анализ, стратификацию риска и сравнительный

анализ показателей в различных группах пациентов. Проведение исследования в строгом соответствии с современными стандартами клинической и лабораторной медицины обеспечивает высокую степень надежности полученных данных и сформулированных выводов.

Таким образом, все основные положения диссертационной работы подтверждаются репрезентативным клиническим материалом, высокоточной методологией и тщательным анализом данных.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы. Диссертационная работа Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича выполнена в полном соответствии с установленными требованиями к кандидатским диссертациям и представляет собой научное исследование, выполненное в монографическом стиле. Структура работы соответствует общепринятым стандартам и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы.

Общий объем диссертации составляет 158 страниц машинописного текста, включая введение, основные главы, заключение и список литературы. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 17 таблицами, что подчеркивает аналитический характер исследования и его обоснованность. Библиографический указатель включает 208 источников, среди которых представлены как отечественные, так и зарубежные публикации, что свидетельствует о всестороннем подходе к изучению проблемы.

Во **введении** автор четко обосновывает актуальность исследования, подробно описывает цель, задачи, объект и предмет работы. Представлена характеристика степени разработанности темы в научной литературе, что подчеркивает необходимость проведения данного исследования. Кроме того, автор выделяет положения, выносимые на защиту, и обосновывает научную новизну и практическую значимость исследования. Структура работы логично выстроена и позволяет последовательно раскрыть поставленные задачи.

Первая глава посвящена обзору современной литературы по проблемам сенсибилизации и трансплантации почек. Автор описывает патогенетические аспекты гуморального отторжения, особенности представление антигенов главного комплекса гистосовместимости и формирование иммунного ответа. Также в обзоре приводятся подробный анализ влияния из формирование сенсибилизации к HLA беременности, переливания крови и предшествующие трансплантации. Особое внимание уделено анализу существующих методов диагностики и профилактики гуморального отторжения. Обзор литературы выполнен на высоком уровне, демонстрирует глубокое понимание автором исследуемой темы и служит основой для обоснования необходимости проведения исследования. Особое внимание уделено существующим методам диагностики и профилактики гуморального отторжения. Обзор подчёркивает необходимость внедрения инновационных методов для улучшение результатов трансплантации почек у высокосенсибилизированных пациентов.

Вторая глава традиционно включает описание материалов и методов исследования. В данной главе подробно представлены критерии включения пациентов и принципы стратификации на группы, что обеспечивает четкость и системность исследования. Группы пациентов охарактеризованы детально, что позволяет получить полное представление о выборке и учитывать индивидуальные особенности каждого случая. Особое внимание уделено современным методам лабораторного обследования, включая анализ методом Luminex, а также применению шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker, что подчеркивает высокий уровень научной обоснованности исследования.

Также подробно рассмотрена детекция анти-HLA-антител и их идентификация на платформе Luminex, что подтверждает высокий уровень лабораторной диагностики. Используемые методики соответствуют современным международным стандартам, что делает исследование сопоставимым с ведущими мировыми работами в данной области.

В разделе представлена методология статистической обработки данных, что обеспечивает надежность и достоверность полученных результатов. Автор демонстрирует высокий уровень подготовки и использования современных инструментов для решения актуальных проблем трансплантологии, что подтверждает научную обоснованность проведённого исследования.

Третья глава посвящена описанию факторов риска сенсибилизации у женщин с ХБП 5 стадии и анализу корреляции шкал PIRCHE II, HLA Matchmaker по несовпадениям антигенов у реципиентов почки. Автор рассматривает демографические и клинические характеристики пациентов, однако анализ сводится к констатации встречаемости предшествующих беременностей, трансплантаций и переливаний крови у пациенток, включенных в исследование. В тоже время в этой главе представлен подробный корреляционный анализ между наличием DSA и степенью несовпадений по эпитопам HLA. Проведенное исследование несовпадений антигенов HLA и их оценки по программам HLA Matchmaker и PIRCHE-II, позволило выявить наличие умеренной прямой корреляции между баллами PIRCHE-II и HLA Matchmaker. Показано, что анализ с использованием шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker, позволяет предсказать выживаемость аллотрансплантата и появление донор-специфических антител (ДСА). Такой подход безусловно является важным инструментом для персонифицированного подхода в трансплантологии.

Полученные данные проведенного анализа позволили выделить группы пациентов с высоким риском развития осложнений и разработать подходы к их предоперационной подготовке.

Четвертая глава представляет собой описание разработанных методов стратификации риска гуморального отторжения. В этой главе автор предлагает алгоритм подбора пары донор-реципиент с использованием шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker, что позволяет минимизировать риск несовпадений по HLA-антигенам. Представленные данные подтверждают клиническую значимость

предложенных методов и их эффективность в снижении частоты гуморального отторжения.

Пятая глава посвящена анализу результатов применения предложенных методов диагностики и профилактики. Автор демонстрирует снижение частоты гуморального отторжения и улучшение выживаемости почечных трансплантатов. Работа включает сравнение с существующими подходами, что подчеркивает значимость полученных результатов для клинической практики.

Заключение написано логично и обосновано, подводит итоги исследования, обобщает основные результаты и акцентирует внимание на их практической значимости.

Выводы диссертации соответствуют цели работы, обоснованы, подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно и логично, их значимость для практики очевидна.

Подтверждение опубликований основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертации опубликовано **14 научных работ**, из них 5 статьи в журналах, в которых отражены основные положения диссертации. Основные положения работы были представлены на нескольких мероприятиях, включая 69-ю ежегодную международную конференцию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2020), XV международную конференцию молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. 7 Абуали ибни Сино (2020), на XVIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием (Душанбе 2023); а также на межкафедральной проблемно-экспертной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ

"Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан", 2024 года, протокол заседания №1/1.

Замечания и вопросы для обсуждения:

1. В главе «Материалы и методы исследования» указано, что среди высокосенсибилизированных женщин, включенных в исследование, в 72,3 % случаев в анамнезе было 4 и более беременностей. Сколько беременностей отмечено у большинства женщин группы сравнения?
2. Какие тест-системы использовались в работе для детекции и идентификации HLA-антител? В таблице 2.5 представлены результаты кросс-матчинг, каким методом Вы пользовались?

Возникшие вопросы и замечания ни в коей мере не снижают значимость работы и не влияют на положительную оценку диссертации в целом.

Заключение

Диссертационная работа Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича является актуальной и значимой для практического здравоохранения Республики Таджикистан. Автор успешно достиг поставленной цели исследования и выполнил все заявленные задачи. Работа отличается высоким уровнем научной проработки и новизной предложенных методов, что подтверждается результатами, полученными в ходе исследования. Замечания, возникающие в процессе анализа работы, носят частный характер и касаются в основном оформления диссертации. Они не снижают значимости проведённого исследования и его вклада в развитие трансплантологии.

Диссертация на тему «Оптимизация диагностики и профилактики гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии до трансплантации почки», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология, является завершённой самостоятельной научной квалификационной работой. Автором предложено новое решение научной

задачи, связанной с профилактикой иммунологических осложнений трансплантации, что имеет важное значение для улучшения результатов лечения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек.

Диссертационная работа Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича обладает научной новизной, методологической обоснованностью и соответствует требованиям, установленным п. 31, 33, 34 раздела 3 «Порядок присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267 (с изменениями и дополнениями от 26 июня 2023 года №295). Автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» **Боровкова Н.В.**

Подпись д.м.н. Боровковой Натальи Валерьевны, «Заверяю»

Учёный секретарь к.м.н. **Шахова О.Б.**

“04” 02 2025 г.

Контактная информация: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».
Адрес: г. Москва, Б. Сухаревская площадь, д.3, стр.1
Почтовый адрес: 129090
Телефон: +7 (495) 680-81-25
Электронная почта: info@sklif.mos.ru
Адрес в сети Интернет: https://sklif.mos.ru