

Утверждаю
Директор
ГУ «МНПЦ хирургии,
трансплантологии и гематологии»
Республики Беларусь
Доктор медицинских наук,
профессор, академик НАН Беларуси
Руммо О.О.
« 16 » 2025г

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича на тему: «Оптимизация диагностики и профилактики гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с хронической болезнью почек 5 стадии и до трансплантации почки», представленной к защите в Диссертационный Совет 6D.KOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность и востребованность темы диссертации

Хроническая болезнь почек 5 стадии представляет собой устойчивое поражение органа, длительностью три месяца или более, вызванное различными этиологическими факторами. Её анатомическая характеристика заключается в процессе замещения нормальных анатомических структур фиброзом, что приводит к нарушению их функции. Стадии ХБП определяют тяжесть заболевания на основании снижения скорости клубочковой фильтрации почки (СКФ). Частота распространения ХБП пятой стадии у пациентов в различных странах мира находится в пределах от 110 до 590 случаев на 1 млн. взрослого населения. Единственным методом лечения ХБП 5 стадии на сегодняшний день, является трансплантация почки. Данные литературы свидетельствуют, что важную роль в развитии почечной дисфункции трансплантата и в его утрате, играет гуморальный ответ на донорские аллоантигены. Следует отметить, что в процессе гуморального отторжения трансплантата выработка антител к главному комплексу гистосовместимости (HLA) имеют важное значение. Ряд авторов отмечает, что донор неспецифические антитела к HLA являются одним из факторов не только риска острого, но и хронического отторжения трансплантата и учитываются, как плохой прогностический показатель. Они вырабатываются при многократном переливании цельной крови, во время беременности и после трансплантации органов. Ключевым фактором нарушения в иммунологической системе перед трансплантацией является сенсибилизационный фон. Беременность существенно влияет на формирование антител к HLA I и II класса. Риск увеличения донор-специфических антител наиболее высок, когда антитела

инициированы в результате беременности, а не в ответ на трансплантационные антигены. Количество беременностей существенно влияет на частоту обнаружения антител, как во время, так и после беременности. Несмотря на различия в оценках, предполагается, что распространенность обнаружимых антител к HLA удваивается между первой и второй беременностями: в первой беременности она составляет 11–33%, во второй — 22–62%. Воздействие количества беременностей (более 4) на распространенность антител к HLA у женщин мало изучено. Фактически, распространенность обнаружения антител к HLA у рожавших женщин будет изменяться в зависимости от количества беременностей и времени после родов. Популяционные исследования кандидатов для трансплантации и доноров крови указывают, что у 24–49% женщин с беременностью в анамнезе обнаруживаются аллоантитела. Учитывая вышеизложенное, актуальность данной проблемы подчеркивает необходимость дальнейшего исследования.

Соответствие содержанию диссертации заявленной специальности и отрасли науки.

Диссертация по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология и аллергология: подпункт 2 - изучению иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета; подпункт 3 - Фундаментальные исследования, посвященные изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты. Изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации

Впервые установлено, что у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии наблюдается повышенная аллореактивность, связанная с перенесёнными беременностями, переливаниями крови и предшествующими трансплантациями. Этот фактор значительно увеличивает риск развития гуморального отторжения.

Разработаны и внедрены инновационные подходы к стратификации риска гуморального отторжения. Использование шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker позволяет прогнозировать риск развития донор-специфических антител (DSA) и уточнять степень несовпадений на уровне эпитопов. Эти методы обеспечивают индивидуализированный подбор доноров и снижение частоты осложнений.

Проведён анализ эффективности десенсибилизирующей терапии у высокосенсибилизированных пациентов. Установлено, что использование данной терапии позволяет снизить уровень антител-DNA до приемлемых значений, что значительно улучшает результаты трансплантации.

Выявлены ключевые факторы риска развития посттрансплантационных осложнений, включая сенсибилизацию к HLA-антигенам, использование почек

от маргинальных доноров и нарушения в иммунологическом профиле реципиента.

Разработаны практические рекомендации, включающие алгоритмы предоперационной подготовки пациентов с высоким уровнем сенсibilизации, методы профилактики и лечения гуморального отторжения на основе современных иммунологических технологий.

Полученные результаты исследования обладают высокой научной новизной и практической значимостью, вносят вклад в развитие трансплантологии и могут быть рекомендованы для применения в трансплантационных центрах.

Значимость для науки и практики

Диссертационная работа Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича представляет собой важный вклад в трансплантологию и клиническую иммунологию. Автор детально исследовал ключевые аспекты патогенеза гуморального отторжения у высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии, выявив влияние таких факторов, как перенесённые беременности, переливания крови и предыдущие трансплантации. Эти данные углубляют понимание иммунологических механизмов, лежащих в основе отторжения, и определяют направления в диагностике и лечении.

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 и снижая уровень донор-специфических антител (DSA), что значительно улучшает результаты трансплантации. Эти подходы способствуют оптимизации предоперационной подготовки и повышению качества послеоперационного ведения пациентов.

Практические рекомендации, сформированные на основе исследования, включают:

- Использование методов стратификации риска для индивидуального подбора доноров;
- Применение десенсибилизирующей терапии для снижения уровня антител у высокосенсибилизированных пациентов;
- Разработку стандартов диагностики и профилактики осложнений трансплантации.

Особое значение работа приобретает в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения, таких как в Республике Таджикистан. Применение разработанных методов позволяет:

- Сократить частоту осложнений, связанных с гуморальным отторжением;
- Улучшить функциональные показатели трансплантатов;
- Повысить качество жизни пациентов, ожидающих трансплантацию.

Результаты исследования имеют универсальную значимость и могут быть адаптированы для применения в других регионах. Работа вносит существенный вклад в развитие науки и практики, предоставляя эффективные инструменты для улучшения результатов трансплантации почек и расширения возможностей лечения пациентов с терминальной стадией ХБП.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертационной работы

Обоснованность и достоверность диссертационной работы Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича подтверждаются высокой репрезентативностью клинического материала, включающего 120 пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии и имеющих высокий уровень сенсibilизации. Такой масштаб выборки обеспечивает статистическую значимость результатов и их универсальность для применения в клинической практике. Выбор пациентов и критерии включения в исследование соответствуют строгим стандартам, что исключает возможность систематических ошибок.

Для достижения поставленных целей автор применил современные и высокоточные методы диагностики и анализа. Использование технологии Luminex для оценки аллосенсibilизации и эпитопного анализа позволило выявить ключевые факторы, способствующие развитию гуморального отторжения. Эти методы обеспечивают не только качественную, но и количественную оценку иммунологических параметров, что особенно важно для разработки персонализированных подходов к лечению.

Достоверность полученных данных подтверждается применением статистически обоснованных методов анализа. Автором использованы методы корреляционного анализа, стратификации риска и сравнительного анализа, которые позволили установить значимые связи между сенсibilизацией, факторами риска и развитием посттрансплантационных осложнений. Проведение межгруппового анализа также продемонстрировало эффективность предложенных методов профилактики и лечения.

Важным элементом исследования является строгий контроль за соблюдением всех этапов клинической и лабораторной диагностики. В работе использовались валидированные и широко применяемые в мировой практике протоколы, что исключает возможность искажений или субъективности при интерпретации результатов. Данные, полученные в ходе исследования, подверглись многократной проверке и апробации, что подтверждает их надёжность и воспроизводимость.

Применённый комплексный подход к анализу данных включает использование современных инструментальных методов, таких как ультразвуковое доплеровское картирование и анализ эпитопных несовпадений, что позволило получить детализированную картину патогенеза гуморального отторжения. Эти данные стали основой для разработки инновационных диагностических и терапевтических рекомендаций, направленных на снижение риска осложнений и улучшение исходов трансплантации почек.

Таким образом, обоснованность основных положений диссертации подкреплена следующими аспектами:

- Высокая репрезентативность выборки пациентов;
- Применение валидированных методов клинической и лабораторной диагностики;
- Использование современных технологий анализа, таких как Luminex и HLA Matchmaker;

- Обоснованное использование статистических методов для проверки гипотез;
- Строгое соблюдение стандартов международной трансплантологической практики.

Диссертационная работа отличается высокой степенью достоверности, научной обоснованностью выводов и практической применимостью результатов. Её положения представляют собой значительный вклад в развитие трансплантологии, особенно в области профилактики и лечения осложнений у высокосенсибилизированных пациентов.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Усмонова Исфандиёра Мухсинджоновича представляет собой высококачественное научное исследование, выполненное в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Работа выполнена в монографическом стиле и включает традиционные разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Общий объем работы составляет 155 страниц, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, трёх глав собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Библиографический список включает 208 источников, что свидетельствует о глубоком изучении автором темы. Публикации отечественных и зарубежных авторов отражают актуальность изучаемой проблемы и демонстрируют широкий контекст научного анализа.

Введение содержит обоснование актуальности исследования, чётко сформулированные цель, задачи, объект и предмет работы. Автором представлена характеристика степени разработанности темы, подчёркнута необходимость и значимость проведения данного исследования. Особое внимание уделено формулировке положений, выносимых на защиту, новизне и практической значимости полученных результатов. Введение логически завершено изложением структуры работы, что создаёт благоприятное впечатление и задаёт тон всему последующему изложению.

Первая глава диссертации посвящена анализу современной научной литературы, касающейся проблем сенсibilизации и трансплантации почек. Автор исследует патогенетические механизмы гуморального отторжения, акцентируя внимание на ключевых факторах риска, таких как перенесённые беременности, переливания крови и предшествующие трансплантации. Подробно рассмотрены процессы формирования донор-специфических антител (DSA), их влияние на исходы трансплантации и роль эпитоппных несовпадений в повышении аллореактивности.

Особое внимание уделено существующим методам диагностики и профилактики гуморального отторжения. Рассматриваются современные подходы, включая использование технологий HLA Matchmaker и PIRCHE-II, которые позволяют минимизировать несовместимость между донором и реципиентом. Обзор подчёркивает необходимость внедрения инновационных

методов для улучшения результатов трансплантации почек у высокосенсибилизированных пациентов.

Глава завершается выводом о важности разработки новых стратегий диагностики, профилактики и лечения гуморального отторжения, что служит теоретической основой для последующих разделов диссертации. Представленный обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором ключевых аспектов исследуемой проблемы и высокий уровень проработки материала.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования, что подчёркивает системный и научно обоснованный подход автора к решению поставленных задач. Автором представлены чёткие критерии включения и исключения пациентов, что обеспечило репрезентативность выборки. В исследование включены 120 высокосенсибилизированных женщин с ХБП 5 стадии, что позволяет достичь статистической значимости выводов.

Особое внимание уделено применению современных технологий, включая анализ методом Luminox для выявления донор-специфических антител и использование шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker для оценки эпитопных несовпадений между донором и реципиентом. Эти методы не только обладают высокой чувствительностью, но и предоставляют возможность индивидуализированного подхода к подбору доноров, что особенно актуально в условиях ограниченных ресурсов.

Важным элементом является применение валидированных статистических методов обработки данных, включая корреляционный и сравнительный анализ, что обеспечивает достоверность полученных результатов.

Глава подчёркивает комплексный подход к изучению факторов риска и разработке методов профилактики. Автор демонстрирует высокий уровень подготовки и использования современных инструментов для решения актуальных проблем трансплантологии, что подтверждает научную обоснованность проведённого исследования.

Третья глава диссертации посвящена анализу факторов риска сенсибилизации у женщин с ХБП 5 стадии. Автором проведено детальное изучение влияния предшествующих беременностей, переливаний крови и предыдущих трансплантаций на формирование донор-специфических антител (DSA). Представленные данные подчёркивают, что наличие нескольких беременностей и неоднократных переливаний крови значительно повышает уровень аллосенсибилизации, что увеличивает риск гуморального отторжения.

Особое внимание уделено изучению иммунологических профилей пациентов. Автор выявил значимые корреляции между наличием DSA и степенью несовпадений по эпитопам HLA. Это позволило определить группы пациентов с высоким риском развития осложнений и разработать подходы к их предоперационной подготовке. Применение технологии Luminox для количественного анализа антител предоставило возможность объективной оценки уровня сенсибилизации.

Полученные результаты указывают на необходимость разработки индивидуализированных стратегий профилактики, включая снижение уровня антител перед трансплантацией.

Данная глава подчёркивает значимость анализа факторов риска для прогнозирования исходов трансплантации, демонстрируя глубокое понимание автором проблемы и способность применять современные методы для её решения.

Четвёртая глава диссертации посвящена разработке и внедрению методов стратификации риска гуморального отторжения. Автор использует современные подходы, основанные на анализе эпитопных несовпадений, для индивидуального подбора доноров. Применение шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker позволило существенно снизить риск формирования донор-специфических антител (DSA), что является ключевым фактором в профилактике гуморального отторжения.

Автор подробно описывает алгоритмы использования этих инструментов для оценки степени иммунологической совместимости между донором и реципиентом. Результаты показывают, что включение эпитопного анализа в процесс подбора доноров позволило улучшить результаты трансплантации, снизив частоту гуморального отторжения. Это особенно важно для высокосенсибилизированных пациентов, у которых стандартные методы подбора доноров оказываются недостаточно эффективными.

Глава также включает анализ эффективности применения этих методов на практике. Автор демонстрирует, что предложенные подходы позволили не только минимизировать несовпадения по HLA-антигенам, но и улучшить долгосрочные показатели функционирования трансплантата. Представленные данные подкреплены статистически значимыми результатами, что подчёркивает достоверность проведённого исследования.

В заключение главы автор подчёркивает клиническую значимость разработанных методов и их потенциал для широкого внедрения в трансплантационные центры. Эти подходы предоставляют новые возможности для повышения качества подбора доноров и улучшения исходов трансплантации у пациентов с высоким уровнем сенсибилизации.

Пятая глава диссертации посвящена анализу результатов применения предложенных методов профилактики и лечения гуморального отторжения у высокосенсибилизированных пациентов. Автор демонстрирует эффективность использования индивидуализированных подходов к подбору доноров, основанных на эпитопном анализе и шкалах PIRCHE-II и HLA Matchmaker, а также десенсибилизирующей терапии для снижения уровня донор-специфических антител (DSA).

Полученные результаты показывают, что применение предложенных методов позволило снизить частоту гуморального отторжения с 12% до 5%, улучшив функциональные показатели трансплантатов в краткосрочном и долгосрочном периодах. Автор также провёл сравнительный анализ традиционных и разработанных методов, что позволило подтвердить превосходство последних в повышении выживаемости трансплантатов и снижении риска осложнений.

В завершении главы представлены практические рекомендации по внедрению разработанных методов в трансплантационную практику. Автор делает акцент на необходимости использования современных технологий для подбора доноров и проведения десенсибилизирующей терапии, что

значительно повышает эффективность трансплантации почек у сложных категорий пациентов.

Заключение диссертации подводит итоги проведённого исследования, обобщает ключевые результаты и акцентирует внимание на их практической значимости. Автор подробно рассматривает основные достижения, включая разработку и внедрение методов стратификации риска гуморального отторжения, использование шкал PIRCHE-II и HLA Matchmaker для подбора доноров, а также применение десенсибилизирующей терапии для снижения уровня донор-специфических антител (DSA).

Автор подчёркивает, что предложенные методы позволили существенно снизить частоту осложнений, связанных с гуморальным отторжением, и улучшить выживаемость трансплантатов. Результаты исследования демонстрируют значительное повышение качества жизни пациентов и эффективность трансплантационной помощи. Практическая значимость работы заключается в разработке рекомендаций для трансплантационных центров, которые включают алгоритмы подбора доноров и предоперационной подготовки высокосенсибилизированных пациентов.

Важным выводом является универсальность предложенных подходов, которые могут быть адаптированы для применения в различных медицинских учреждениях, включая регионы с ограниченными ресурсами, такие как Республика Таджикистан. Автор подчёркивает значимость интеграции современных иммунологических технологий в клиническую практику для повышения эффективности трансплантации.

Заключение демонстрирует завершённость и полноту исследования, а также его значимость для науки и практики. Автор формулирует перспективы дальнейших исследований, направленных на совершенствование методов диагностики и лечения гуморального отторжения. Работа соответствует установленным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и вносит значительный вклад в развитие современной трансплантологии.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Полученные результаты диссертации представлены в восьми научных публикациях, включая 5 статей, размещённых в журналах, рекомендованных для опубликования Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан и Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации.

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. 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.

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

Диссертационная работа 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 внесением изменений и дополнений от 26 июня 2023 года №295). Автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» Республики Беларусь, протокол № 03 от 10 февраля 2025г., на заседании присутствовало 26 человек, в голосовании участвовало 16-ть, проголосовали «за» 16, человек, «против» – нет, воздержавшихся нет.

Председатель заседания:

Заместитель председателя Ученого Совета,
ГУ «Минский научно-практический центр
хирургии, трансплантологии и гематологии»
Республики Беларусь, доктор медицинских
наук, профессор:



С.И.Кривенко

Эксперт:

Заместитель директора по медицинской части
доктор медицинских наук, профессор:



О.В. Калачик

Секретарь заседания:

кандидат биологических наук, доцент:



Т.В. Лебедева

Контактная информация: ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» Республики Беларусь

Адрес: г.Минск, ул.Семашко, 8

Почтовый адрес: 220087

Телефон: +375 (17) 277-10-91, +375 (17) 277-13-90

Электронная почта: info@m9gkb.by

Адрес в сети Интернет: <https://msth.by>

*Подпись Кривенко С.И., Калачина О.В., Лебедевой Т.В.
уполномоченно*

