

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Соловьёвой Светланы Евгеньевны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика острого отторжения и вирусного поражения трансплантата почки», предоставленную в диссертационный совет (Д 001.004.01) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Трансплантация почек является активно развивающимся методом высокотехнологичной медицинской помощи, обеспечивая высокое качество жизни пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности. К уменьшению частоты развития посттрансплантационных осложнений и улучшению выживаемости трансплантатов привели как разработки современных схем иммуносупрессивной терапии, так и мультидисциплинарное сотрудничество специалистов при наблюдении за динамикой состояния реципиентов.

Одним из основных методов диагностики патологических изменений в ткани аллотрансплантата, позволяющим корректировать медикаментозную терапию, остается пункционная биопсия трансплантата почки. Знания патологоанатомов в области морфологической оценки изменений в ткани трансплантата непрерывно развиваются. Banff-классификация, на данный момент являющаяся общепризнанным международным руководством по диагностике отторжения почечного трансплантата, регулярно пересматривается и дополняется.

Морфологическая оценка пункционных биоптатов позволяет диагностировать развитие острого отторжения на ранних стадиях, в том числе выявляя пограничные изменения в трансплантате до возникновения клинических проявлений. Также среди плюсов применения Banff-классификация следует отметить, что помимо критериев отторжения, в ней упоминается необходимость проведения дифференциальной диагностики с иными видами осложнений, в том числе инфекционной природы.

В диссертационной работе уделяется внимание случаям одновременного выявления острого отторжения и поражения трансплантата, вызванного часто встречающимися вирусами, такими как аденовирусы и герпес-вирусы. Данный вопрос имеет особое значение ввиду принципиальных различий в тактике лечения.

Обобщая вышесказанное, тему диссертационного исследования, выбранную соискателем Соловьёвой С.Е. и её научным руководителем, профессором РАН Пальцевой Е.М., считаю актуальной и имеющей большое медицинское значение.

### **Научная новизна результатов диссертационной работы**

Впервые в ходе комплексного исследования, сочетавшего оценку морфологической и ИГХ-картины с анализом клинических данных, была



обнаружена связь возраста реципиентов и сроков после трансплантации у педиатрических пациентов с вирус-индуцированной потерей трансплантата почки. Была подтверждена эффективность иммуногистохимического исследования при подозрении на вирусное поражение трансплантата с широкой панелью антител: с антителами к аденовирусам для подтверждения вирусной этиологии поражения трансплантата, с антителами к С4d компоненту комплемента для исключения антитело-опосредованного отторжения, с антителами к Т-лимфоцитам и В-лимфоцитам для дифференциальной диагностики пограничных изменений и вирус-индуцированного нефрита. Впервые было показано, что экспрессия маркеров Т- и В-лимфоцитов более выражена в группе острого отторжения и группе сочетания острого отторжения с нефритом. Проанализирована динамика функции трансплантата при изменении режима иммуносупрессивной терапии с учетом морфологической и ИГХ-картины. В большинстве случаев коррекция терапии либо не требовалась, либо привела к улучшению показателей. Случаи ухудшения функции встречались только у пациентов с вирус-индуцированным поражением трансплантата, преимущественно при сочетании клеточного отторжения с вирус-индуцированным нефритом, что указывает на роль вирусов в развитии патологического процесса и необходимость учитывать их наличие вирусов при назначении терапии.

#### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, внедрение полученных результатов**

В диссертационной работе Соловьёвой С.Е. систематизирован и проанализирован большой объем литературных данных, что позволяет использовать работу в педагогической деятельности и расширяет представления о случаях сочетанного течения острого отторжения и вирусного поражения трансплантата почки. Приведены конкретные практические рекомендации, позволяющие определить случаи, требующие назначения дополнительных методов исследования, таких как ПЦР (для выявления цитомегаловируса и полиомавируса) и ИГХ-исследование с широкой панелью антител. Последнее особенно ценно, учитывая ограниченное количество диагностического материала, получаемого при пункционной биопсии. Уделено внимание включению врачей-патологоанатомов в команду специалистов, непосредственно участвующих в динамическом наблюдении за реципиентами, перенесшими трансплантацию почки: отмечены клинические и лабораторные данные, требующие внимания при интерпретации морфологической картины.

Исходя из вышесказанного, результаты диссертационного исследования Соловьёвой С.Е. имеют как теоретическое значение, расширяя представление об остром отторжении и вирус-индуцированном поражении трансплантата почки, так и практическое значение для врачей-патологоанатомов и трансплантологов, облегчая дифференциальную диагностику данных осложнений: материалы исследования были внедрены в практическую деятельность двух патологоанатомических отделений г. Москвы.



**Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформированных в диссертации.**

Цель диссертационного исследования Соловьёвой С.Е.: охарактеризовать морфологические и иммуногистохимические особенности острого отторжения и вирусного поражения трансплантата почки с целью их дифференциальной диагностики.

Для достижения заявленной цели было поставлено пять задач, включавших проведение морфологического и иммуногистохимического исследования пункционных биоптатов, а также сопоставление морфологических и иммуногистохимических данных с клиническими показателями при остром отторжении и вирусном поражении почечных трансплантатов.

В ходе исследования было изучено большое количество диагностического материала. Морфологические исследования проводили в соответствии с критериями Banff-классификации. Были использованы высокотехнологичные методы исследований (ИГХ, ПЦР). Статистическая обработка данных подтвердила достоверность результатов диссертационного исследования.

Сформулированные выводы и практические рекомендации опираются на полученные в ходе исследования данные, логичны и не противоречат проанализированным научным публикациям.

По теме диссертационной работы Соловьёвой С.Е. имеется 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Личное участие Соловьёвой С.Е. заключалось в планировании исследования, подборе пациентов и распределении их по группам в соответствии с морфологической, иммуногистохимической и клинической картиной. Автором работы была лично проведена морфологическая и иммуногистохимическая оценка пункционных биоптатов почечных трансплантатов; обобщение, анализ и статистическая обработка полученных результатов. Соловьёвой С.Е. была изучена литература по теме, подготовлены публикации.

**Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертационная работа Соловьёвой С.Е. представляет собой законченный труд, логично структурирована и разбита на главы. Работа содержит качественные фотографии, наглядные графики и таблицы.

Текст диссертации состоит из введения, трех основных глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего публикации отечественных и зарубежных авторов.

Во введении приведены актуальность и степень разработанности темы, цель, задачи, научная новизна, теоретическое и практическое значение диссертационного исследования, сведения об апробации, достоверности и методологии исследования, структура и объем диссертации.



Первая глава посвящена обзору литературы и уделяет внимание двум основным вопросам: морфологической и иммуногистохимической характеристике острого отторжения почечного аллотрансплантата в соответствии с критериями BANFF-классификации и диагностике поражения почечного аллотрансплантата рядом вирусов: аденовирусная инфекция, герпес-вирусная инфекция, полиомавирусная нефропатия трансплантата.

В разделе “Материал и методы исследования” описаны реагенты и оборудование, при помощи которых было проведено клинко-морфологическое исследование на диагностическом материале 118 пункционных биопсий почечных трансплантатов, полученных от 98 пациентов.

В главах «Результаты исследования» и «Обсуждение полученных результатов» Соловьёва С.Е. описывает и оценивает результаты исследования, полученные в ходе сравнения пяти групп на основании морфологической, иммуногистохимической и клинической картины. Данные диссертационного исследования систематизированы, подвергнуты статистической обработке, иллюстрированы графиками, фотографиями микропрепаратов, таблицами.

Особенностью работы является комплексный подход к анализу морфологической и иммуногистохимической картины в сочетании с оценкой клинических и лабораторных данных, а также то, что в фокус исследования попали педиатрические пациенты младшего возраста, заслуживающие пристального внимания как клиницистов, так и патоморфологов.

Наиболее значимые аспекты из результатов исследования и их обсуждения объединены и тезисно сформулированы в разделе «Заключение».

Выводы обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования, не противоречат общепринятым представлениям в области диагностики патологических изменений в биоптате трансплантированной почки.

Практические рекомендации сформулированы лаконично, доступны для применения в рутинной практике патологоанатомических отделений.

Библиографический список содержит достаточное количество литературных источников.

Принципиальные **замечания** к диссертационной работе отсутствуют.

### **Заключение**

Предоставленная для рассмотрения диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований Соловьёвой С.Е. решена поставленная научная задача – охарактеризованы морфологические и иммуногистохимические особенности острого отторжения и вирусного поражения трансплантата почки с целью их дифференциальной диагностики.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности полученных выводов диссертация Соловьёвой Светланы

Евгеньевны «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика острого отторжения и вирусного поражения трансплантата почки» соответствует требованиям пп. 9 - 14 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Кандидат медицинских наук по специальности  
14.03.02 – патологическая анатомия,  
заведующая отделением патологической анатомии  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и  
искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Наталья Павловна Можейко \_\_\_\_\_  
Тел. 89031848764  
Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1  
email nrm\_72@mail.ru

Подпись Можейко Н.П.

заверяю \_\_\_\_\_

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России  
К.м.н. Великий Дмитрий Алексеевич

12.08.2020

