

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Прокопенко Елены Ивановны на диссертацию Цао Вэньцин «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями», представленную к защите в ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32 - Нефрология

Актуальность избранной темы

Подоцитопатии – гломерулярные заболевания с первичным повреждением подоцитов, проявляются нефротическим синдромом и нередко характеризуются прогрессирующим течением заболевания с развитием терминальной болезни почек. В более узкой трактовке термин подоцитопатии включает болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз. В широком смысле к этому кругу заболеваний можно отнести также мембранозную нефропатию. Кроме того, вторичное повреждение подоцитов может развиваться и при пролиферативных вариантах гломерулонефрита, которые также могут проявляться нефротическим синдромом, и по клиническому течению мало отличаться от первичных подоцитопатий. На сегодняшний день обсуждается большой спектр различных факторов, которые могут вызывать повреждение подоцитов и приводить к подоцитопатии. Все больше экспериментальных данных свидетельствуют о том, что подоцитопатии могут быть результатом взаимодействия различных механизмов, что значительно усложняет диагностику и выбор оптимального подхода к лечению. Выделение подоцитопатий в отдельную группу акцентирует внимание на основной локализации первичного повреждения (подоциты), но не позволяет установить его причины и оценить риск прогрессирования. По-видимому, данные морфологического исследования в будущем будут дополняться результатами лабораторных исследований, позволяющих определить ведущие звенья патогенеза. В связи с этим тема исследования представляется актуальной, так как автор ставит задачи,

направленные на уточнение основных механизмов подоцитопатий и определение специфических биомаркеров при подоцитопатиях.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком методическом уровне. У всех обследованных пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом подоцитопатии применены дополнительные лабораторные методы оценки уровня антител, клеточных рецепторов и цитокинов в сыворотке крови и моче. Основные результаты исследования получены на достаточной выборке (106 пациентов), проанализировано в целом более 350 образцов сыворотки крови и мочи. Результаты исследования биомаркеров крови были сопоставлены с данными морфологического исследования ткани почки.

Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и обоснованы современными методами статистической обработки данных, включая многофакторный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ с расчетом площади под кривой и определения точки «отсечения» для сывороточных биомаркеров подоцитарного повреждения – анти-подоцитарных антител.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Впервые в исследуемых группах подоцитопатий был изучен комплекс факторов повреждения подоцитов (растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа, кардиотрофин-подобный протеин-1, интерлейкин 17, антитела, направленные на подоциты) в сыворотке крови и Т регуляторные клетки в ткани почек, выявлены специфические маркеры первичных подоцитопатий (ФСГС и БМИ). Количество больных в группах было достаточным для получения статистически значимых результатов. В качестве групп сравнения выбраны мембранозная нефропатия и другие варианты гломерулонефрита, протекающие с нефротическим синдромом. Подтверждена

гипотеза о том, что помимо Т-клеточной дисфункции, в механизмах развития ФСГС и БМИ могут участвовать В-клетки, продуцирующие анти-подоцитарные антитела – к гидролазе убиквитина-1 и анти-CD40 антитела. На большой группе пациентов установлена зависимость концентрации антител и характера течения заболевания, а также ответа на иммуносупрессивную терапию. При этом по спектру антител больные подоцитопатиями разделяются автором на две подгруппы: со стероид-чувствительным и стероид-резистентным нефротическим синдромом. Подход к разделению этих больных с помощью антител до назначения иммуносупрессивной терапии является новым и имеет практическую ценность.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором показано, что у больных первичными подоцитопатиями развивается локальный почечный дисбаланс Th17 клеток и снижение Т регуляторных клеток, что может приводить к изменению антигенных детерминант на поверхности подоцитов или усиливать процессы апоптоза этих клеток.

Важное научное значение имеют результаты исследования антител при подоцитопатиях, повышение их уровня в сыворотке крови больных подоцитопатиями свидетельствует о вовлечении также В-клеточного звена в механизмы прогрессирования заболевания. Установлено, что у больных БМИ повышен уровень антител к гидролазе убиквитина, нарушающих стабильность актинового цитоскелета подоцитов и вызывающих разрушение подоцитов. При ФСГС повышается уровень анти-CD40 антител, которые в содружестве с suPAR, действуя на область прикрепления подоцитов к гломерулярной базальной мембране, вызывают их массивное отслоение, что может лежать в основе резистентности к проводимой терапии кортикостероидами.

Определение уровня антител к гидролазе убиквитина и анти-CD40 антител может быть использовано и в клинической практике для дифференциальной диагностики первичных подоцитопатий и других гломерулярных заболеваний и

прогнозирования ответа на лечение. Эти выводы делают результаты исследования не только теоретически, но и практически значимыми.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует формуле специальности 3.1.32 Нефрология: п. 3 – «Этиологические факторы заболеваний почек – вирусные, микробные, токсические, лекарственные, факторы внешней среды, генетически-конституциональные»; п. 5 – «Диагностические методики при заболеваниях почек»; п. 6 – «Гломерулонефриты (этиология, патогенез, клинические особенности, методы лечения)».

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 - в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 3 публикации - в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Цао Вэньцзин построена по классическому плану, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных результатов и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 11 отечественных и 185 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками и 27 таблицами.

Во «Введении» представлено обоснование актуальности данного исследования, четко сформулированы цель и задачи работы, дано подробное описание степени разработанности темы. Несмотря на значительный период изучения вопроса этиологии и патогенеза подоцитопатий, однозначного ответа о ведущем патогенетическом механизме в настоящее время не получено.

В разделе «Основные положения, выносимые на защиту» сформулированы основные результаты исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно изложены данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных патогенезу подоцитопатий – ФСГС и БМИ. Указаны исследования, подтверждающие наличие в сыворотке крови циркулирующих факторов проницаемости с объяснением механизмов их действия на подоциты. Однако большое количество исследований, имеющих противоречивые результаты, указывает на недостаточную изученность данной проблемы и подтверждает актуальность настоящего исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная клиническая характеристика пациентов, методы лабораторной оценки вероятных факторов повреждения подоцитов, современные статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высоком уровне проведенного исследования и высокой степени доказательности полученных автором результатов.

В главе «Результаты» подробно изложены данные по уровню факторов повреждения подоцитов в группах больных с различными морфологическими формами гломерулонефрита, приведены результаты, свидетельствующие о развитии разнонаправленных изменений в системе Т-хелперных клеток – активация Th17 и снижение количества Т-регуляторных клеток в почечной ткани у больных подоцитопатиями с НС. У больных ФСГС выявлен высокий уровень в сыворотке крови растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа. Представлены данные об изменении уровня антител к гидролазе убиквитина-1 и анти-CD40 антител при ФСГС и БМИ в зависимости от чувствительности к проводимой терапии стероидами. Продемонстрирована высокая информативность метода определения этих антител для дифференциальной диагностики подоцитопатий.

В обсуждении результатов собственные данные детально проанализированы в сопоставлении с данными литературы. Автор обсуждает значение ключевых факторов в патогенезе подоцитопатий, в том числе механизмы образования антител и их повреждающего воздействия на подоцит.

Выводы диссертации подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, соответствуют цели и задачам работы

Практические рекомендации четко сформулированы, а их значение для практики не вызывает сомнений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

В автореферате изложены основные положения и выводы диссертационного исследования, представлены все основные результаты в кратком виде, что позволяет получить полное представление о проведенной работе. Автореферат написан в традиционном стиле, научным языком, при прочтении воспринимается без затруднений. Автореферат хорошо иллюстрирован таблицами и графиками, что облегчает восприятие материала.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку рецензируемой работы нет. Работа является завершённой в отношении поставленных задач. Полученные результаты указывают также на перспективу дальнейшего развития этой работы. В плане дискуссии хотелось бы уточнить следующие моменты:


1. В своей работе Вы определяли шесть предполагаемых факторов, которые участвуют в патогенезе подоцитопатий? На чем основывался выбор именно этих факторов?
2. На каких этапах ведения пациента наиболее применимы выявленные маркеры – для дифференциальной диагностики до проведения биопсии почки, оценки эффективности лечения или прогноза заболевания?
3. В случае выявления спектра антител, характерных для стероид-резистентного нефротического синдрома, в самом начале лечения кортикостероидами целесообразно ли сразу перейти к следующему этапу лечения – назначению иммуносупрессантов? Или всё же в такой ситуации возможно продолжение монотерапии кортикостероидами и ожидание ответа на лечение?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Цао Вэньцин на тему: «Клиническое значение клеточно-молекулярных маркеров воспаления у больных первичными подоцитопатиями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по улучшению методов диагностики подоцитопатий и прогнозирования эффективности терапии на основе выявления ключевых факторов развития этих заболеваний, имеющей существенное значение для специальности Нефрология, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Цао Вэньцин заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.32 Нефрология.

Официальный оппонент,
д.м.н. (14.01.24 – трансплантология
и искусственные органы)
профессор кафедры трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов факультета
усовершенствования врачей
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,

Адрес: 129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2, к.6
Тел. (495) 684-57-91,
e-mail: moniki@monikiweb.ru


Прокопенко Елена Ивановна

Подпись д.м.н. Прокопенко Елены Ивановны заверяю:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Берестень Наталья Фёдоровна

19.10.2022 г.