

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Шабунина Алексея Васильевича на диссертацию Галеева Шамяля Ринатовича на тему: «Медикаментозная индукция иммуносупрессии и иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

Актуальность

Трансплантация почки является выдающимся достижением медицинской науки и практики второй половины XX века. Среди методов замещения почечных функций она проявила себя, как метод с наилучшими показателями выживаемости трансплантатов и пациентов при наивысших степенях медицинской и социальной реабилитации и качества жизни, а также экономической эффективности. В то же время долгосрочные наблюдения выявляют более быстрое снижение функций почечного трансплантата, чем у интактных нативных почек. Этот феномен обусловлен сложным комплексом негативных воздействий, таких как иммуноопосредованное отторжение трансплантата, нефротоксические эффекты иммуносупрессивных препаратов, в первую очередь – ингибиторов кальциневрина, возвратной почечной патологией. В отсутствие новых высокоселективных и высокоскоэффективных иммуносупрессивных агентов остро стоит вопрос о поиске наиболее удачных комбинаций ныне применяемых лекарственных веществ, обладающих наименьшими нежелательными побочными эффектами, в том числе нефротоксичностью, при надежной защите от всех вариантов отторжения трансплантата.

Тема диссертации, выбранная Галеевым Ш.Р., посвящена поиску оптимальных схем иммуносупрессии для улучшения непосредственных и

отделенных результатов трансплантации почки, а предложенная комбинация лекарственных препаратов при индукции иммуносупрессивной терапии является своевременной и чрезвычайно актуальной для современной трансплантологии.

Научная новизна исследования

Автором впервые в Российской Федерации разработана, научно обоснована и применена двойная индукционная иммуносупрессивная терапия, основанная на комбинированном применении двух препаратов: антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе. Убедительно доказана безопасность двойной индукции иммуносупрессии после трансплантации почки в отношении возникновения послеоперационных осложнений, а также ее положительное влияние на профилактику отторжения трансплантата и его функцию.

Галеевым Ш.Р. в предлагаемой к защите работе впервые показаны преимущества нового подхода к индукционной фазе иммуносупрессивной терапии в достижении устойчивой функции почечного трансплантата как в раннем, так и в более отдаленном (до 6 месяцев) периоде после пересадки при одновременном снижении рисков отторжения трансплантата, уменьшении вероятности развития острого канальцевого некроза, а, следовательно, потребности в диализной поддержке в послеоперационном периоде.

Автор впервые продемонстрировал возможность отсроченного назначения такролимуса и снижения потребности в глюкокортикостероидах при использовании режима индукции иммуносупрессии, основанного на комбинации лимфоцитистошающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , что также уменьшает негативные побочные эффекты ингибиторов кальциневрина и глюкокортикоидов и, в итоге, положительно сказывается на результатах трансплантации почки.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертация Галеева Ш.Р. направлена на улучшение функции трансплантируемых почек и продолжительности жизни реципиентов путем оптимизации иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде. В своей работе автор научно обосновал и применил в своей практической деятельности индукционную иммуносупрессивную терапию, основанную на сочетании двух лекарственных препаратов с разным механизмом действия, доказал синергизм их воздействия на иммунный ответ и безопасность применения в отношении подавления противoinфекционного сегмента иммунитета с риском развития инфекционных осложнений.

Предложенные Галеевым Ш.Р. комбинированные режимы индукционной и последующей иммуносупрессии применяются в практической деятельности хирургических отделений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Филиала ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Волжский, Волгоградская область), отделения пересадки почки Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», также они могут быть предложены для практического применения в других трансплантационных центрах России.

Описанная в работе Галеева Ш.Р. безопасная в отношении последующего отторжения возможность отсроченного назначения такролимуса после пересадки представляет собой важное с практической точки зрения предложение для деятельности отделений трансплантации.

Для дальнейших научных работ и клинической практики большое значение имеет проведенный в исследовании Галеева Ш.Р. сравнительный анализ различных режимов индукции иммуносупрессивной терапии и их влияния на функцию почки и исходы трансплантации.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа Галеева Ш.Р. выполнена с использованием достаточного клинического материала: в исследование включены 652 реципиента почечного трансплантата, изучены данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, учтены степень совпадения по А, В и Dr локусам системы HLA в паре донор реципиент, а также исходные характеристики донорских почек, в том числе: длительность консервации, анатомические особенности и др. Для повышения достоверности результатов была проведена псевдорандомизация среди пациентов исследуемой группы и группы сравнения I, таким образом был нивелирован дисбаланс в отношении предикторов исходов трансплантации в пределах сроков исследования. Полученные данные подвергнуты статистическому анализу, что позволило произвести их сравнение и визуализацию в виде таблиц и диаграмм.

Задачи, сформулированные автором, соответствуют цели исследования, а их решение позволило полностью раскрыть тему диссертации. При анализе результатов исследования автор сформулировал 8 выводов, которые позволили дать 7 практических рекомендаций, направленных на улучшение непосредственных и отдаленных исходов трансплантации почки.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 26

отечественных и 238 зарубежных источников. Работа наглядно иллюстрирована 81 таблицей, 67 рисунками и 4 схемами.

Введение точно определяет актуальность, новизну и практическую значимость данного исследования. Цель, задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно.

Первая глава «ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: РАЗВИТИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)» содержит информацию об эволюции иммуносупрессивных препаратов, их механизме действия, нежелательных побочных эффектах и возможных путях их преодоления. Описаны классы иммуносупрессивных агентов, применяемых в клинической трансплантологии, а также наиболее распространенные комбинации этих лекарственных препаратов. Освещена характеристика различных вариантов индукционной фазы иммуносупрессивной терапии при пересадке почки, отражены нерешенные проблемы в данной области, показана актуальность и потребность разработки высокоэффективных методов и режимов иммуносупрессии. Автор обосновывает необходимость поиска новых вариантов индукции иммуносупрессивной терапии для достижения наилучших результатов трансплантации почки.

Вторая глава «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ» описывает характеристики 652 пациентов, включенных в данное исследование, и методы их исследования. При оценке исходов трансплантации почки учтены также факторы, относящиеся к донору органа. Принимая во внимание разнообразие и обилие факторов, влияющих на исходы трансплантации почки, автору пришлось учесть такие разнородные группы факторов, как антропометрические, нозологические (доля больных с сахарным диабетом), длительность заместительной почечной терапии, степень гистосовместимости по системе HLA и др. Подробно описаны методы обследования реципиентов почечного трансплантата и протоколы медикаментозной терапии, на основании которых они были разделены на

исследуемую группу и три группы контроля с различными способами индукции иммуносупрессии. Автор представил методы статистического анализа, обосновал необходимость проведения псевдорандомизации.

В третьей главе детально охарактеризована группа из 80 реципиентов донорской почки, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессивной терапии – собственно группа исследования. Описаны характеристики доноров почки: 40 посмертных и 40 живых родственных доноров. Представлена схема комбинированной индукционной и последующей поддерживающей иммуносупрессивной терапии, а также результаты проведенных трансплантаций по скорости восстановления почечных функций, потребности в заместительной почечной терапии после операции, хирургические осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo, гематологические показатели по концентрации лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, уровню анемии. Автором приведены наиболее интересные клинические наблюдения.

В четвертой главе автор описывает принцип разделения всех случаев трансплантации почки на исследуемую группу и три группы сравнения в зависимости от лекарственных препаратов, использованных для индукционной иммуносупрессии, а также приводит сравнительную характеристику этих групп по ранее описанным параметрам, влияющим на результаты трансплантации: донорские факторы, особенности реципиентов, вид и длительность заместительной почечной терапии, степень иммунологической несовместимости, частоте реакции отторжения трансплантата. Подобное разнообразие предикторов исходов трансплантации вызвало необходимость проведения псевдорандомизации среди пациентов исследуемой группы и группы сравнения I, что повысило достоверность полученных результатов и нивелировало диспропорции в исходных показателях.

Пятая глава посвящена автором сравнению функциональных и лабораторных показателей пересаженной почки в ранние сроки после трансплантации при использовании у реципиентов режимов индукции иммуносупрессии, послуживших критериями разделения на группы исследования и контроля. При этом оценены такие критерии, как динамика концентрации креатинина, мочевины, альбумина плазмы крови, а также потребность в проведении гемодиализа в раннем послеоперационном периоде.

В шестой главе автор приводит результаты сравнительного анализа ряда показателей периферической крови у реципиентов почечного трансплантата в соответствии с распределением их по группам с различными режимами индукции иммуносупрессии. При этом подчеркнуто отличие биологического эффекта в случае комбинированного назначения поликлональных антител с антагонистом рецептора IL-2R α от индукционной монотерапии биологическими препаратами.

В седьмой главе представлены различия в потребности лекарственных препаратов для поддерживающей иммуносупрессивной терапии в исследуемых группах. Показано, что при комбинации индукционной иммуносупрессии с использованием антилимфоцитарных антител и антагониста рецептора IL-2R α возможно безопасное в плане риска отторжения отсроченное назначение ингибиторов кальциневрина и уменьшение суммарного количества примененных глюкокортикостероидов.

Главы собственных исследований написаны научным языком, материал изложен логично, подробно и четко. Большое количество параметров, использованных для исследования, несколько затрудняют восприятие материала, однако не оказывают отрицательного влияния на достижение поставленной цели и реализацию задач и подчеркивают глубину исследовательской работы.

Полученные результаты логично обсуждены в **Заключении**, проанализированы основные положения, выносимые на защиту, обобщен материал диссертации, подведены основные итоги исследования.

Выводы диссертации соответствуют цели и задачам работы, подтверждены достаточным количеством фактического материала, их достоверность не вызывает сомнений.

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

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 11 статей в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных, 1 глава в монографии. Результаты доложены на международных, всероссийских конференциях.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертация Галеева Шамиля Ринатовича на тему «Медикаментозная индукция иммуносупрессии и иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная проблема, а именно, разработка и внедрение двойной индукции иммуносупрессии при трансплантации почки для улучшения непосредственных и отдаленных ее результатов. Она имеет большое значение для трансплантологии и соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской

Федерации», утвержденного приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук и соответствует специальности 3.1.14 - трансплантология и искусственные органы, а сам автор, Галеев Шамиль Ринатович, достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

Директор Государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Московский многопрофильный
научно-клинический центр имени С.П. Боткина»
департамента здравоохранения города Москвы,
заведующий кафедрой хирургии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор



Шабунин Алексей Васильевич

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Шабунина А.В. заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ

д.м.н., профессор

Д.Д. Долидзе

01 «апреля» 2024

М.П.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П.
Боткина» департамента здравоохранения города Москвы
Адрес: 125284, г. Москва, пр-д 2-й Боткинский, д.5
Телефон: +7 (495) 653-16-90
Электронная почта: glavbotkin@zdrav.mos.ru