

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Герасимовой Ольги Анатольевны на диссертацию Галеева Шамиля 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

С ростом количества пациентов с терминальными заболеваниями почек увеличивается потребность в заместительной почечной терапии. Несмотря на повышение эффективности диализных методов они продолжают ассоциироваться с широким спектром осложнений, а хорошо функционирующий почечный трансплантат остается оптимальным механизмом обеспечения заместительной почечной терапии. Таким образом, именно трансплантация почки обладает существенными медицинскими, экономическими и социальными преимуществами по сравнению с диализными методами заместительной почечной терапии. Одной из причин неблагоприятных исходов трансплантации почки являются эпизоды острого отторжения почечного трансплантата, что ухудшает как непосредственные результаты, так и негативно влияет на отдаленную выживаемость. Поэтому улучшение непосредственных результатов трансплантации почки, в том числе и за счет оптимизации режимов иммуносупрессии, позволяющих избежать этого осложнения, можно признать очень актуальной задачей. Оптимизм начала двухтысячных годов, связанный с ожиданием новых молекул, которые бы эффективно предотвращали развитие повреждения почечного трансплантата, вызванного иммунологической несовместимостью между донорским органом и реципиентом, не оправдался, и в реальной клинической практике каких-либо новых лекарственных препаратов, предназначенных для предотвращения отторжения, нет. В связи с этим поиск новых режимов иммуносупрессии, обладающих минимальными нежелательными реакциями и высокой эффективностью, основанных на комбинации уже существующих и

хорошо известных препаратов остается единственным методом борьбы с иммунологическим конфликтом.

Поэтому выбранная тема диссертации Галеева Ш.Р., посвящённая улучшению результатов трансплантации почки посредством оптимизации, научного обоснования эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии в ранние сроки после трансплантации, чрезвычайно актуальна.

Научная новизна исследования

Впервые в рамках диссертационного исследования проведено прямое сравнение эффективности различных режимов индукции иммуносупрессии. Автором изучено три наиболее широко распространенных режима индукции иммуносупрессии, основанных на применении: антагониста рецептора ИЛ-2R α , антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе, а также предложен четвертый, включающий в себя комбинированное использование антагониста рецептора ИЛ-2R α и антитимоцитарного (антилимфоцитарного) иммуноглобулина в низкой дозе. Диссертантом убедительно продемонстрировано, что индукционная терапия хотя и влияет на динамику показателей периферической крови, приводит к временному снижению содержания лимфоцитов, но улучшает непосредственные результаты трансплантации почки. Впервые предлагаемая модификация варианта иммуносупрессии в виде исследованного режима индукции в комбинации с отсроченным назначением пролонгированной формы такролимуса способствует сокращению потребности в заместительной почечной терапии методом диализа, а также обеспечивает лучшую функцию почечных трансплантатов, оцененную по уровню креатинина, мочевины и альбумина крови. Более того, доказана возможность безопасного сокращения потребности в глюкокортикостероидах у реципиентов, получивших предложенный режим иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, автором впервые продемонстрированы высокая эффективность и необходимый уровень безопасности комбинированного

применения антагониста рецептора ИЛ-2R α и антитимоцитарного (антилимфоцитарного) иммуноглобулина в низкой дозе.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В диссертационной работе был разработан, научно обоснован и применен режим иммуносупрессивной терапии, состоящий из двух препаратов: антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе. При сравнении результатов трансплантации почки в зависимости от способа индукции иммуносупрессивной терапии, доказанно преимущество режима индукции, основанного на комбинации лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , как в отношении непосредственных результатов трансплантации почки в виде более ранней и стабильной функции трансплантата, уменьшения потребности в заместительной почечной терапии методом диализа в раннем посттрансплантационном периоде, так и уменьшения числа отторжений в период до 6 месяцев после трансплантации.

Детальное изучение динамики гематологических показателей в зависимости от особенностей индукции иммуносупрессии позволит врачам, участвующим в ведении пациентов с трансплантированной почкой, более глубоко понимать те процессы, которые происходят в организме реципиента в ответ на введение биологических препаратов, влияющих на разные звенья иммунного ответа. В свою очередь, полученный эффект иммунологической гипореактивности, наблюдаемый у реципиентов донорской почки после применения предложенного режима индукции иммуносупрессии может послужить основой для его изучения при трансплантации менее подверженных отторжению органов: сердца, печени.

Таким образом, высокая актуальность изученной проблемы, ее недостаточная, освещенность в научной среде позволяет рекомендовать широкое распространение полученных результатов среди врачей различных

специальностей: хирургов, нефрологов, терапевтов, гастроэнтерологов и кардиологов трансплантационных центров.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационное исследование выполнено на большом материале, с участием 652 реципиентов почечного трансплантата и использованием широкого спектра методов диагностики и лечения. В работе учтены исходные характеристики донорских почек, использованных для трансплантации, применены современные стандартизированные лабораторные и инструментальные методы исследований. Полученные данные детально проанализированы с клинических позиций, подвергнуты математическому анализу с использованием современных методов статистической обработки и учетом правил медицинской статистики. Дополнительно, для повышения степени достоверности полученных результатов и устранения дисбаланса исходных параметров была применена методика псевдорандомизации при сопоставлении показателей исследуемой группы и группы сравнения I.

Задачи исследования сформулированы обоснованно и соответствуют поставленной цели, а их решение позволило соискателю полностью раскрыть тему диссертационной работы. Корректно сформулированные цель и задачи позволили автору на основании проведенных исследований влияния различных режимов иммуносупрессии на гематологические показатели, функцию почечного трансплантата и непосредственные результаты проведенных операций, сделать выводы о преимуществе одного варианта иммуносупрессии, основанной на комбинации антагониста IL-2R α и поликлональных антител в низкой дозе и представить практические рекомендации.

Таим образом, сформулированные автором основные положения диссертационного исследования, результаты, выводы и практические рекомендации основаны на статистически достоверных результатах

исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи. Полученные результаты работы не противоречат ранее проведенным исследованиям, но дополняют их и отвечают на остающиеся в них вопросы.

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

Диссертационная работа имеет классическую структуру: изложена на 248 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 264 литературных источника, из них 26 отечественных и 238 зарубежных. Работа наглядно иллюстрирована 81 таблицей, 67 рисунками и 4 схемами.

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

Глава «Обзор литературы» раскрывает проблемы иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки. Автором подробно на основании современных литературных данных рассмотрены основные классы иммуносупрессивных препаратов, применяемых как для индукции, так и для поддерживающей иммуносупрессии, подробно представлены сведения о механизмах их действия, оценены основные негативные эффекты, связанные с их применением. В обзоре литературы автором подтверждены отсутствие существенного прорыва в профилактике иммунологического конфликта, возникающего при трансплантации аллогенной почки, а также отсутствие новых молекул, способных радикально решить проблему дисфункции донорских почек, обусловленной отторжением или нежелательными явлениями при использовании иммуносупрессивных препаратов.

Анализ литературных источников позволил автору глубоко изучить в диссертационной работе проблему выбора оптимального варианта

иммуносупрессии, обосновать актуальность проводимого исследования, разработать его дизайн.

В главе «материалы и методы» автором очень подробно рассмотрены характеристики 652 реципиентов почечных трансплантатов, включенных в данное исследование, а также методов их обследования. Также выполнена оценка характеристик доноров почечного трансплантата. Представлены отличия в режимах медикаментозной индукции иммуносупрессии и иммуносупрессивной терапии между исследуемой группой, получившей комбинацию антагониста IL-2R α и поликлональных антител в низкой дозе и группами сравнения, пациенты в которых получали различные варианты индукции. Данные, изложенные в этой главе, позволили обосновать выбор методов статистического анализа, использованного в диссертационной работе. Скрупулёзность в изложении методологии способствует не только точности воспроизведения ее другими исследователями, но и возможности использовать промежуточные результаты во вновь проводимых исследованиях.

Третья глава посвящена детальному описанию результатов трансплантации почки, выполненной пациентам исследуемой группы: получившим индукцию иммуносупрессии, основанной на комбинации антагониста IL-2R α и поликлональных антител в низкой дозе. Очень подробно проанализирована динамика лабораторных показателей периферической крови. Полученные непосредственные результаты трансплантации почки и проведенная оценка функционального состояния пересаженных органов в этой группе реципиентов подтвердили безопасность и высокую эффективность предложенного протокола индукции иммуносупрессии.

В главе четвертой автор провел сравнительный анализ характеристик групп реципиентов почки, получивших различные режимы индукции иммуносупрессивной терапии. Для решения поставленной задачи соискатель разделил всех пациентов на 4 группы, в зависимости от режима индукции иммуносупрессивной терапии. Проведен сложный статистический анализ сопоставимости исходных показателей сравниваемых групп. С целью

сопоставимости и воспроизводимости полученных в дальнейшем результатов диссертант прибегнул к методике псевдорандомизации. Примененная методика позволила устранить основные диспропорции в исходных показателях между исследуемой группой и группой сравнения I.

Пятая глава посвящена сравнительному анализу показателей функции пересаженной почки в ранние сроки после трансплантации при использовании у реципиентов различных режимов индукции иммуносупрессии. Доказано, что применение комбинации антагониста рецептора IL-2R α и антилимфоцитарного (антилимфоцитарного) иммуноглобулина в низкой дозе позволяет добиться лучшей функции почечного трансплантата в более короткие сроки. В работе наглядно продемонстрировано, что у пациентов исследуемой группы была меньшей потребность в диализной терапии в раннем сроке после пересадки, а пациентов с не восстановившейся функцией трансплантата оказалось меньше по сравнению с группами сравнения.

Глава шестая содержит в себе сравнительный анализ динамики показателей периферической крови у реципиентов почечного трансплантата, получивших различные режимы индукции иммуносупрессии. В данном разделе соискателем, продемонстрировано, что комбинированное применение антагониста рецептора IL-2R α и низких доз поликлональных антител реализует более выраженный суммарный биологический эффект. Умеренные негативные эффекты в виде снижения количества эритроцитов и тромбоцитов, уровня гемоглобина оказываются более выражены в исследуемой группе, но не имеют существенного клинического значения. В то же время, достижение абсолютной стойкой лимфопении в первые 5 суток после трансплантации надежно профилактирует запуск иммунологического каскада в ответ на донорские аллогены, что существенно снижает риски развития острого отторжения.

В **седьмой главе** автором убедительно показана возможность при использовании предлагаемого варианта индукции безопасно отсроченно назначать такролимус, который является основным компонентом

поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Кроме того, подтверждены эффективность применения пролонгированной формы такролимуса и достоверно меньшая потребность в глюкокортикостероидах на сроке до 6 месяцев после трансплантации почки, что влечет за собой минимизацию существенных негативных эффектов при их назначении.

В Заключение проанализированы основные положения, выносимые на защиту, подтверждено их значение на основании обобщения материала всей диссертации. Автор корректно резюмировал данные, полученные в диссертационном исследовании о преимуществе, безопасности и эффективности комбинированной индукционной терапии антагонистом рецептора IL-2R α и антитимоцитарным (антилимфоцитарным) иммуноглобулином в низкой дозе, позволяющим отсрочить назначение потенциально нефротоксичный ингибитор кальциневрина, а также уменьшить потребность в глюкокортикостероидах.

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

Практические рекомендации вытекают из результатов диссертационного исследования, сформулированы корректно и логично, могут быть использованы в клинических центрах, где наблюдаются реципиенты после пересадки почки.

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 13 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 11 статей в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных; 1 глава в монографии. Результаты исследования доложены на всероссийских конференциях.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

Количество стилистических погрешностей минимально, принципиально не влияет на качество и ценность диссертационного исследования. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе ознакомления с диссертацией у оппонента возникли два вопроса:

1. Поскольку колебания уровня лимфоцитов в периферической крови зависят от множества причин, то нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент в различных клинических ситуациях считается своеобразным прогностическим маркером, а как на взгляд автора диссертационной работы, изучение этого показателя могло бы повлиять на результаты исследования?
2. Отслеживали ли частоту инфекционных, в т.ч. вирусных осложнений в зависимости от варианта индукции и дальнейшей поддерживающей терапии?

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, содержащую решение важной проблемы, а именно улучшение результатов трансплантации почки посредством совершенствования медикаментозной иммуносупрессии в ранние сроки после трансплантации. Работа 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», утвержденном 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:

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
группы трансплантационной хирургии
отдела интервенционной радиологии
и оперативной хирургии
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Герасимова Ольга Анатольевна

Дата 26 сентября 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Телефон: +7 (812) 596-85-26.

Электронная почта: info@rrcrst.ru