

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Зулькарнаева Алексея Батыргараевича 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

В настоящее время летальность от болезни почек входит в десятку основных причин смерти во всем мире. Количество пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии неуклонно растет, о чем свидетельствуют данные отчетов крупных профессиональных сообществ в России и за рубежом. Это обусловлено значительным увеличением доступности заместительной почечной терапии, увеличивающейся распространенностью заболеваний, проявляющихся почечной недостаточностью, а также значительным улучшением качества современной заместительной почечной терапии, благодаря чему увеличивается продолжительность жизни данной категории больных. Среди всех методов заместительной почечной терапии оптимальным является аллотрансплантация почки, которая обеспечивает наилучшую медико-социальную реабилитацию, качество и продолжительность жизни пациентов. Усугубляющийся дефицит донорских органов привел к пересмотру необходимости расширения их критериев качества. Основным способом увеличения количества донорских органов, и в том числе почек, является использование органов, полученных от субоптимальных (маргинальных) доноров, то есть доноров с расширенными критериями (нестабильная гемодинамика, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, возрастные доноры и т. п.). Это в свою очередь ассоциируется с ухудшением непосредственных и отдаленных результатов. Почечные трансплантаты, полученные от доноров с

расширенными критериями, более подвержены ишемически-реперфузионному повреждению, что приводит к повышению частоты развития отсроченной функции почечного трансплантата, увеличению их иммуногенности и вероятности развития иммунологического конфликта, что в результате может приводить к снижению отдаленной выживаемости.

Нет сомнений в том, что именно выбор оптимальной иммуносупрессивной терапии является основным условием большой продолжительности функционирования трансплантата и жизни реципиента. В связи с этим выбранная тема диссертации Галеева Шамяля Ринатовича, посвящённая улучшению результатов трансплантации почки посредством оптимизации, научного обоснования эффективности и безопасности медикаментозной иммуносупрессии в ранние сроки после трансплантации, разработке и внедрению нового режима индукции иммуносупрессивной терапии, представляется нам важной и актуальной задачей.

Научная новизна исследования

Автором впервые в Российской Федерации обоснована необходимость, разработана и применена в широкой клинической практике оригинальная методика индукции иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации антагониста рецептора ИЛ-2R α и антилимфоцитарного (антилимфоцитарного) иммуноглобулина в низкой дозе. В рамках диссертационного исследования изучено три наиболее широко распространенных режима индукции иммуносупрессии, основанных на применении: антагониста рецептора ИЛ-2R α , антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антилимфоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе – и проведено сравнение с четвертым режимом, предложенным автором. Для оценки положительных и отрицательных эффектов, оказываемых данными протоколами индукции иммуносупрессии, изучено влияние различных режимов на показатели периферической крови. Автором оценена динамика концентрации

гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, проведен сравнительный анализ влияния различных режимов индукции иммуносупрессии на динамику показателей лейкоцитарного звена первые 6 месяцев после трансплантации. Автором убедительно доказано, что индукция иммуносупрессии влияет на течение раннего посттрансплантационного периода и ближайшие результаты трансплантации почки. В диссертационной работе наглядно продемонстрировано, что оптимизация режима иммуносупрессии посредством применения предложенного режима индукции иммуносупрессии 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 через уровень креатинина, мочевины и альбумина крови. Таким образом, проведенное диссертационное исследование позволяет констатировать высокую эффективность и необходимый уровень безопасности комбинированного применения антагониста рецептора ИЛ-2R α и антилимфоцитарного (антилимфоцитарного) иммуноглобулина в низкой дозе.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Несмотря на то, что диссертационная работа в полной мере решает важную проблему, а именно улучшение результатов трансплантации почки посредством оптимизации, научного обоснования эффективности и безопасности медикаментозной иммуносупрессии в ранние сроки после трансплантации, она также может являться пилотным исследованием для изучения возможности применения предложенного протокола при трансплантации экстраренальных органов. В свою очередь, предложенный и исследованный режим индукции иммуносупрессивной терапии является важным инструментом улучшения результатов трансплантации почки. На основании сравнения результатов трансплантации почки в зависимости от режима индукции иммуносупрессивной терапии доказано преимущество

режима индукции иммуносупрессии, основанного на комбинации лимфоцитистоощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , 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, уменьшения числа отторжений в период до 6 месяцев после трансплантации. Предложенный автором режим иммуносупрессии является важным инструментом, обеспечивающим хороший, прогнозируемый результат при трансплантации почки.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Научная работа, выполненная диссертантом, достоверна, необходимо отметить, что правомочность положений и выводов основана на достаточном числе наблюдений. В работе изучены результаты 652 трансплантаций почки, установлено отсутствие различий в отношении донорских факторов: предикторов исходов трансплантации. Для повышения степени достоверности полученных результатов и устранения дисбаланса исходных параметров была применена методика псевдорандомизации при сопоставлении показателей исследуемой группы и группы сравнения I. В работе собрано и проанализировано большое количество данных, описывающих результаты применения предложенного протокола индукции (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, креатинина, мочевины, альбумина, потребность в диализе, доза и концентрация ингибиторов кальциневрина, доза глюкокортикоидов). Все эти данные получены в динамике, начиная с нулевых суток, и включают в себя первые, третьи, пятые, седьмые, четырнадцатые, тридцатые, девяностые и сто восьмидесятые дни после пересадки. Полученные результаты обобщены и сопоставлены с результатами трансплантаций, выполненных при применении

хорошо изученных режимов индукции и поддерживающей иммуносупрессии, являющихся тремя группами сравнения. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, оценена с помощью инструментов статистической обработки и не вызывает сомнений. Вышеописанное определяет обоснованность, достоверность результатов и выводов представленной диссертации. Полученные результаты работы не противоречат ранее проведенным исследованиям, но дополняют их и отвечают на неразрешённые в них вопросы.

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

Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов исследования и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация имеет классическую структуру, наглядно иллюстрирована 81 таблицей, 67 рисунками и 4 схемами. Библиография включает в себя 264 литературных источника, из них 26 отечественных и 238 зарубежных.

Введение лаконично, но в то же время объективно определяет актуальность, новизну и практическую значимость диссертационного исследования. Цель, задачи и положения, выносимые на защиту сформулированы корректно, замечаний нет.

Глава **обзор литературы** написана научным, понятным языком, представляет собой анализ данных, посвященных иммуносупрессии при трансплантации почки. По результатам написания главы становится понятной степень проработки проблемы отечественным и международным научным сообществом, определен круг неразрешенных вопросов, представляется необходимость проведения настоящего диссертационного исследования.

Глава **материалы и методы** посвящена описанию характеристик 652 реципиентов почечного трансплантата, включенных в данное исследование, а также методов их обследования и способа разделения их на группы. Проведена комплексная оценка всех характеристик доноров, реципиентов, характера оперативного вмешательства, и режимов индукционной и поддерживающей иммуносупрессии, которые могли бы повлиять на исходы трансплантации почки. В данном разделе диссертации описаны методы статистического анализа, использованные при интерпретации полученных результатов.

Глава третья посвящена детальному описанию результатов трансплантации почки в группе реципиентов, у которых был применен предложенный режим индукционной и поддерживающей иммуносупрессии. Подробно описаны динамика лабораторных показателей, почечной функции, режима иммуносупрессии, проведён анализ неблагоприятных событий, возникших у реципиентов в период наблюдения, определенный дизайном исследования. В данном разделе приведены клинические примеры эффективности предложенного протокола у пациентов, с редкими состояниями, сопровождающими терминальную почечную недостаточность.

В главе четвертой автор провел сравнительный анализ характеристик групп реципиентов почки, получивших различные режимы индукции иммуносупрессивной терапии. Соискатель обосновывает необходимость использования примененных им методов сопоставления результатов и статистического анализа.

В главе пятой автор проводит сравнительную оценку почечной функции между группами пациентов, получивших различные режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессии. Диссертантом убедительно доказывается, что предложенный им режим индукции иммуносупрессии, основанный на комбинации двух биологических препаратов, воздействующих на разные звенья иммунного ответа, в комбинации с отсроченным назначением поддерживающей иммуносупрессии обеспечивает достоверно лучшие результаты трансплантации почки.

В **шестой главе** автор анализирует влияние различных режимов индукции иммуносупрессии на гематологические показатели реципиентов. В работе продемонстрировано, что совместное применение антагониста рецептора ИЛ-2R α и антитимоцитарного (антилимфоцитарного) иммуноглобулина в низкой дозе реализует более выраженный биологический эффект по сравнению с раздельным применением антагониста рецептора ИЛ-2R α , стандартной дозе антилимфоцитарного и низкой дозе антитимоцитарного иммуноглобулина, проявляющийся в более выраженном подавлении всех кроветворных ростков. Негативные гематологические реакции в виде анемии и тромбоцитопении более выражены у пациентов исследуемой группы, но эти изменения не несут критического клинического эффекта, а основной положительный эффект предложенного протокола реализуется за счет стойкой и выраженной лимфопении с момента трансплантации до пятых суток после пересадки, что обуславливает низкий риск развития острых реакций отторжения.

В **седьмой главе** автором анализируются режимы поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В работе убедительно доказывается возможность отсроченного назначения пролонгированной формы такролимуса и минимизация применения глюкокортикоидов у реципиентов почки, получивших исследуемый режим индукции иммуносупрессии.

Заключение написано логично. В нем обобщены данные предшествующих глав, основные вопросы, освещенные в диссертационном исследовании. Глава подводит читателя к формулированию окончательных выводов.

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

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

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

Можно отметить наличие небольшого количества стилистических ошибок, принципиально не влияющих на качество и ценность диссертационного исследования. 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 проблема, а именно улучшение результатов трансплантации почки посредством оптимизации, научного обоснования эффективности и безопасности медикаментозной иммуносупрессии в ранние сроки после трансплантации. 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», утвержденным приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемых 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, профессор
ведущий научный сотрудник

хирургического отделения трансплантологии и диализа,
профессор кафедры трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области

«Московский областной

научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского»



Зулькарнаев Алексей Батыргараевич

Подпись д.м.н., профессора Зулькарнаева Алексея Батыргараевича заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор



Берестень Наталья Федоровна

30.09.2024г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1.

Телефон: +7 (499) 674-07-09 Электронная почта: moniki@monikiweb.ru