

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Рагимова Алигейдар Агаалекпер оглы на диссертацию Фаенко Александра Павловича «Отдаленные результаты применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллотрансплантации трупной почки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы диссертации

В настоящее время существует ряд различных методов экстракорпоральной гемокоррекции, применяемых для устранения нарушений функции почечного трансплантата, а также в лечении и профилактике отторжения трансплантата. Из всего многообразия методов, экстракорпоральная фотохимиотерапия способна воздействовать на клеточное звено иммунитета, что показывает отличные результаты в купировании отторжения трансплантата сердца, снижении прогрессирования облитерирующего бронхиолита при дисфункции трансплантата легких, лечении стероидрезистентных форм РТПХ при трансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток. Профилактический эффект данного метода связывают с формированием иммунологической толерантности, при которой иммунная система реципиента избирательно не реагирует на антигены трансплантата при сохранении возможности иммунного ответа к другим чужеродным антигенам. В мировой практике нет однозначной концепции о механизмах действия экстракорпоральной фотохимиотерапии.

Работы, посвященные профилактике отторжения трансплантата почки, в мировой практике насчитывают единичные случаи наблюдения, показывающие в основном купирование уже развившегося отторжения. Анализ эффективности профилактического применения трансляционной клеточной иммунотерапии - модификации метода экстракорпоральной

фотохимиотерапии - показал хорошие результаты в раннем посттрансплантационном периоде, позволил снизить количество отторжений трансплантата и улучшить показатели ранней почечной функции. В настоящее время остается неясным длительность формирования иммунологической толерантности и возможность проведения редукции медикаментозной иммуносупрессии при трансплантации почки, что делает диссертационную работу Фаенко А.П. крайне актуальной и востребованной как для трансплантологии, так и для эфферентной медицины в целом.

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые на основании проведенного сравнительного рандомизированного исследования был обобщен опыт профилактического применения трансляционной клеточной иммунотерапии при трансплантации почки у 30 пациентов. В качестве группы сравнения были выбраны 30 пациентов, получивших парный почечный трансплантат от одного посмертного донора, как и пациенты основной группы; тем самым были нивелированы различия в качественных особенностях трансплантатов между группами. В период наблюдения за пациентами от 2 до 7 лет с момента трансплантации трупной почки были оценены: основные функциональные особенности трансплантата, эпизоды отторжений и инфекционных осложнений, причины утраты почечного трансплантата, динамика концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови и иммунологические показатели. На основании полученных данных произведена оценка рисков развития отторжения, инфекционных осложнений, утраты и выживаемости почечного трансплантата. Доказана возможность безопасного снижения медикаментозной иммуносупрессивной терапии на фоне раннего профилактического применения трансляционной клеточной иммунотерапии. Анализ иммунологических показателей продемонстрировал смену парадигмы в оценке иммунологической толерантности при применении трансляционной клеточной иммунотерапии в отдаленном

посттрансплантационном периоде. В результате проведенного исследования автором убедительно показано, что применение комбинированной иммунотерапии позволяет повысить долгосрочную выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенное в данной работе исследование обладает высокой научной и практической значимостью. В диссертационной работе Фаенко А.П. наглядно продемонстрировано, что раннее включение процедур трансляционной клеточной иммунотерапии в посттрансплантационный протокол ведения больных позволяет улучшить функциональное состояние почечного трансплантата, снизить частоту и тяжесть инфекционных осложнений и эпизодов отторжения трансплантата, а также повысить долгосрочную выживаемость почечного трансплантата. Автором представлены рекомендации по безопасному снижению медикаментозной иммуносупрессии при профилактическом применении трансляционной клеточной иммунотерапии, а также новые иммунологические маркеры для оценки поддержания иммунологической толерантности. Практические рекомендации будут полезны трансплантационным коллективам, занимающимся ведением пациентов после трансплантации почки.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки и дизайном проведенного исследования – 30 пациентов в основной группе и 30 пациентов в группе сравнения, получившие парный почечный трансплантат от 30 посмертных доноров. Пациенты случайным образом были рандомизированы в две группы и не имели существенных различий до включения в исследование. В ходе работы проведен достаточно полный объем клинических исследований с использованием современных

лабораторных, инструментальных и гистологических методов исследования, анализ результатов проводился при помощи современных методов статистического анализа. Самостоятельные рассуждения автора, выводы и основные положения, выносимые на защиту, последовательно вытекают из целей и задач работы, убедительны и логично обоснованы.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация написана на 129 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 19 рисунков и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающей 34 отечественных и 164 зарубежных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность темы диссертационной работы, ставит цель и обозначает задачи исследования, которые соответствуют цели работы и раскрывают ее суть. Научная новизна и основные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и лаконично.

В первой главе, представляющей обзор литературы, автор проводит глубокий анализ проблем коррекции и диагностики отторжения почечного трансплантата, а также приводит основные причины развития побочных реакций, осложнений и утраты трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде. Автор подробно описывает современные представления как о механизмах развития отторжения трансплантата, так и формирования иммунологической толерантности при трансплантации солидных органов. В данной главе автор касается возможных альтернативных методов достижения иммунологической толерантности при трансплантации органов. Одним из таких методов, по мнению автора, является фотоферез. Автором на примере большого количества зарубежных и отечественных исследований продемонстрирована эффективность фотофереза в лечении и профилактике отторжения трансплантата сердца, легких, печени и красного костного мозга. В тоже время автор подчеркивает

крайне малое количество исследований по эффективности данного метода в профилактике отторжения почечного трансплантата и ставит вопросы по длительности формирования иммунологической толерантности. По своему содержанию литературный обзор обосновывает цель и задачи представленной работы и формирует у читателя представления о значимости проведенного исследования.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Данная глава включает в себя подробное описание групп пациентов, включенных в данное исследование, используемого протокола иммуносупрессивной терапии, описание процедур трансляционной клеточной иммунотерапии, методов проводимых исследований и используемых средств, а также методов статистической обработки данных. Дизайн исследования хорошо спланирован и представлен уникальной моделью, включающих в себя 30 пациентов основной группы, которым в раннем посттрансплантационном периоде проводилось 15 процедур трансляционной клеточной иммунотерапии, и 30 пациентов группы сравнения – без применения данного метода, но имеющих один из парных с основной группой почечных трансплантатов, полученных от 30 посмертных доноров. Пациенты при включении в исследование не имели существенных различий между группами. Период наблюдения за пациентами составил от 2 до 7 лет. В лечении всех пациентов придерживались стандартного протокола иммуносупрессивной терапии. В данной работе проводились современные лабораторные, инструментальные и гистологические методы исследований. Используемые статистические методики корректны и полностью соответствуют задачам работы.

В третьей главе представлен анализ основных клинико-лабораторных данных пациентов после трансплантации почки в двух группах. Представлен анализ частоты и рисков развития инфекционных осложнений и реакций отторжений трансплантата. Подробно разобраны клинические примеры основных осложнений после трансплантации почки. Автор демонстрирует

более высокую клиническую эффективность в введении пациентов основной группы как в раннем, так и в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Четвертая глава собственных исследований посвящена особенностям клинического ведения пациентов, направленного на достижение оптимальной дозы концентрации основных компонентов иммуносупрессивной терапии в различные сроки посттрансплантационного периода. Также в данной главе проведен анализ основных клеточных субпопуляций лимфоцитов, проведена оценка иммунологических маркеров, ответственных за формирование иммунологической толерантности в ранние и поздние сроки посттрансплантационного периода. Проведен анализ выживаемости почечного трансплантата и реципиентов, произведена оценка рисков утраты трансплантата и бессобытийной выживаемости.

В **заключении** полученные в ходе исследования данные детально проанализированы и соотнесены с результатами мировых исследований. Данная глава показывает способность автора к анализу собственных результатов. Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов, а также рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая достаточно большое количество проведенных исследований, адекватные статистические методы анализа данных.

Выводы обоснованы, корректны и соответствуют поставленным задачам. Их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации являются логическим следствием основных положений работы и ее выводов.

Текст всех глав диссертации отражает высокую эрудицию автора в важнейших вопросах рассматриваемой проблемы, работа хорошо оформлена, собственные данные иллюстрированы рисунками и таблицами в достаточном количестве.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Подтверждение опубликований основных результатов диссертации в научной печати

По тематике диссертации опубликовано 17 печатных работ, среди которых - 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 1 учебное пособие, разработан способ профилактики отторжения трансплантата трупной почки (приоритетная справка на изобретение № 2018112320 от 05.04.2018 г.). Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и Всероссийских профессиональных конгрессах и съездах с международным участием.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Фаенко А.П. «Отдаленные результаты применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллотрансплантации трупной почки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача - обоснована и доказана эффективность влияния трансляционной клеточной иммунотерапии на отдаленные результаты трансплантации почки.

По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Фаенко А.П. на тему «Отдаленные результаты применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллотрансплантации трупной почки», соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата


медицинских наук, а сам автор, Фаенко Александр Павлович, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.24 - трансплантология и искусственные органы.

Доктор медицинских наук, профессор
заведующий Лабораторно-гемотрансфузиологическим
комплексом, заведующий Центром крови,
(14.00.29 – гематология и переливание крови)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



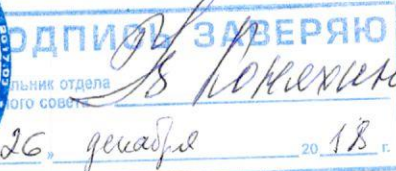
Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы

Почтовый адрес: 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская д. 2, стр. 4

Телефон: 8 (499) 246-02-21

Электронная почта: ra50@mail.ru

Адрес в сети интернет: <http://centrkrovi.ru>



В. Кожекина