

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Столяревич Екатерины Сергеевны на диссертацию Фаенко Александра Павловича «Отдаленные результаты применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллотрансплантации трупной почки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

### Актуальность темы диссертации

Несмотря на значительные успехи клинической трансплантологии, одной из её центральных проблем остается обеспечение длительного функционирования трансплантированного органа. На сегодняшний день известно, что поздняя дисфункция почечного трансплантата с последующей утратой его функции является гетерогенной по своей структуре патологией, развитие которой определяется целым рядом факторов, связанных как с активацией иммунного ответа, так и с антигеннезависимыми причинами, спектр которых может значительно варьировать в зависимости от применяемой иммуносупрессивной терапии и особенностей течения постоперационного периода. При этом в структуре причин поздней дисфункции почечного трансплантата основную долю занимает развитие острого и хронического отторжения, а также нефросклероз вследствие токсичности ингибиторов кальцинейрина. Поэтому для снижения риска развития данных осложнений необходимо обеспечить адекватный объем иммуносупрессивной терапии, что зачастую является весьма трудновыполнимой задачей.

Применение фотофереза (трансляционной клеточной иммунотерапии) в комбинации со стандартными протоколами иммуносупрессивной терапии продемонстрировало хорошие результаты по предупреждению развития отторжения почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Эффект действия данной процедуры связывают с формированием

иммунологической толерантности, при этом сама процедура не обладает дополнительным иммуносупрессивным действием. В тоже время механизмы действия и длительность формирования данного эффекта остаются до конца не изученными. Таким образом, актуальность данного исследования не вызывает сомнений, а тема диссертации является важной для развития современной трансплантологии.

### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации**

В настоящее время в мировой литературе встречаются единичные исследования, посвященные применению фотофереза (трансляционной клеточной иммунотерапии) при трансплантации почки. В диссертационной работе Фаенко А.П. представлен уникальный материал, позволяющий оценить результаты эффективности данной терапии у 30 пациентов в течение внутрительного срока наблюдения за пациентами (от 2 до 7 лет). При анализе данного материала продемонстрирована высокая эффективность трансляционной клеточной иммунотерапии на динамику развития острого и хронического отторжения, клиничко-лабораторные показатели почечной функции, инфекционные осложнения в различные сроки посттрансплантационного периода, а также произведена оценка структуры и рисков утраты почечного трансплантата. Впервые проанализированы и оценены маркеры иммунологической толерантности, продемонстрирована безопасность снижения дозы иммуносупрессивной терапии на фоне применения трансляционной клеточной иммунотерапии.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность адьювантного применения фотофереза (трансляционной клеточной иммунотерапии) на долгосрочные результаты трансплантации почки. В работе показано, что применение трансляционной клеточной иммунотерапии способствует значительному снижению рисков развития отторжения, утраты

почечного трансплантата и инфекционных осложнений. Также в диссертации представлены рекомендации по редукции терапевтической дозы иммуносупрессивной терапии. Практические рекомендации, обозначенные в исследовании, четко следуют из материалов работы, достаточно корректны и, несомненно, позволят улучшить отдаленные результаты трансплантации почки. Практические рекомендации могут быть полезны трансплантационным коллективам.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации**

Основные положения, выводы, практические рекомендации, сформулированные в диссертации, хорошо обоснованы. Автором проведен анализ достаточного по объему клинического исследования – 60 пациентов, наблюдаемых в течение 7 лет после трансплантации почки. Достоверны и убедительны применяемые методы обследования пациентов, включающие клиничко-лабораторные показатели, инструментальные и гистологические исследования. Статистическая обработка полученных результатов проведена корректно, с использованием современных методов анализа. Обоснованность и достоверность результатов и выводов представленной диссертации не вызывает сомнений.

### **Оценка содержания и завершенности диссертации, достоверности результатов и выводов**

Диссертационное исследование Фаенко А.П. оформлено в классическом виде, изложено на 129 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, главы клинической характеристики больных и методов исследования, 2 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Указатель используемой литературы включает ссылки на 34 отечественных и 164 зарубежных источника. В работе

приведены иллюстрации (12 таблиц и 19 рисунков), соответствующие содержанию глав.

**Введение** полностью отражает актуальность исследования, задачи диссертации логичны, соответствуют поставленной цели, грамотно сформулирована научная и практическая значимость. Корректно сформулированы положения, выносимые на защиту.

Первая глава – **обзор литературы** – написана последовательно и отражает современное состояние исследуемой проблемы. На основании анализа 198 литературных источников автор представляет современные сведения о патогенезе и факторах риска, приводящих к дисфункции почечного трансплантата, о различных методиках ведения пациентов в посттрансплантационном периоде. Подробно и достаточно детально автор описывает патогенез развития острого и хронического отторжения трансплантата, разбирает различные механизмы формирования иммунологической толерантности. Также описывает современные исследования по достижению иммунологической толерантности. Из предложенных методов особое место занимает метод фотофереза (трансляционной клеточной иммунотерапии). Автор диссертационной работы на примере большого количества зарубежных исследований демонстрирует эффективность данного метода в лечении и профилактике отторжения солидных органов, в тоже время подчеркивает малое количество исследований по данной тематике. В заключении на основании данных литературного обзора автор обосновывает необходимость проведения настоящего исследования, его цель и задачи.

Вторая глава, посвященная **клинической характеристике больных и методам исследования**, последовательно и подробно описывает дизайн исследования, отсутствие статистических различий между группами пациентов до включения их в данное исследование. Приведен протокол иммуносупрессивной терапии и процедур трансляционной клеточной иммунотерапии. Методы исследования и статистического анализа

современны, корректны и их использование полностью соответствует поставленной цели и задачам.

В третьей главе **собственных данных** проводится сравнительная оценка показателей почечной функции по клинико-лабораторным данным (уровню креатинина, СКФ и суточной протеинурии), подробно описаны и статистически проанализированы эпизоды и риски отторжения трансплантата и инфекционные осложнения.

В четвертой главе **собственных исследований** представлен опыт по безопасной редукции иммуносупрессивной терапии. Проведен достаточно глубокий анализ иммунологических показателей пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде, изучены различные маркеры иммунологической толерантности. Также в данной главе проведен подробный анализ структуры утраты почечного трансплантата, произведена оценка рисков утраты и выживаемости почечного трансплантата в обеих группах.

**Заключение** содержит сравнение собственных уникальных результатов с описанным опытом мировой литературы, доказывая высокую эффективность фотофереза (трансляционной клеточной иммунотерапии) при трансплантации почки. Заключение демонстрирует глубокое знание автором предмета исследования и умение формулировать выводы из полученных данных.

**Выводы** соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам исследования, корректны и обоснованы анализом достаточного количества клинических исследований.

**Практические рекомендации** логичны, четко сформулированы, основаны на результатах проведенного исследования и могут быть использованы в практической деятельности трансплантологов и нефрологов. Полученные автором данные наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

Замечаний по написанию и оформлению диссертационной работы нет.

## **Подтверждение опубликований основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, среди них 5 - статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийских конференциях.

## **Соответствие содержания автореферата положению диссертации**

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертационной работы.

## **Заключения**

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, содержащей решение актуальной задачи для трансплантологии: обоснована и доказана эффективность влияния трансляционной клеточной иммунотерапии на отдаленные результаты трансплантации почки.

По своей 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 порядке присуждения 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 кафедры нефрологии  
факультета ДПО ФГБОУ  
ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России

Столяревич Е. С.

26.12.2018г.

Подпись д.м.н. Столяревич Екатерины Сергеевны заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России  
профессор, д.м.н.



Васюк Ю. А.

Факультет дополнительного профессионального образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: Россия, Москва, Делегатская улица, 20 стр.1, 127473

Телефон: 8 (495) 609-67-00, 8 (916) 614-44-80

Электронная почта: Stolyarevich@yandex.ru

Адрес в сети интернет: <http://www.msmsu.ru>