

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Арзуманова Сергея Викторовича на диссертацию Дроздова Павла Алексеевича на тему: «Разработка и обоснование комплексного подхода к повышению эффективности трансплантации почки», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы

Актуальность

Летальность от болезни почек входит в десять основных причин смертности во всем мире. Несмотря на развитие методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) - гемодиализ и перитониальный диализ, их регулярное проведение ассоциируется с широким спектром осложнений (сердечно-сосудистые, инфекционные). Кроме этого, данные методы ЗПТ не позволяют замещать адекватно все функции почек, что приводит к тому, что пациенты не достигают полной реабилитации при ХПН, снижается качество жизни данной категории пациентов. Это приводит к необходимости более широкого использования метода трансплантации почки, который обладает медицинскими, социальными и экономическими преимуществами по сравнению с другими методами ЗПТ.

Одной из основных проблем современной трансплантологии является несоответствие между наличием и возрастающей потребностью в донорских почечных трансплантатах. Данный факт вынуждает программы трансплантации к постоянному расширению показаний к посмертному донорству, что в свою очередь, ассоциируется с ухудшением непосредственных и отдаленных результатов, так как почечные трансплантаты, полученные от доноров с расширенными критериями более подвержены ишемически-реперфузионному повреждению, что приводит к повышению частоты развития отсроченной

функции почечного трансплантата (ОФПТ) и снижению их отдаленной выживаемости.

Таким образом, выбранная тема диссертации Дроздова П.А., посвященная разработке и обоснованию комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата и улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов чрезвычайно актуальна для современной трансплантологии.

Научная новизна исследования

Автором впервые в РФ обоснована необходимость, разработана и применена в широкой клинической практике оригинальная методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата, полученного от доноров с расширенными критериями с использованием аппарата искусственного кровообращения. Автором убедительно доказано, что применение данной технологии позволяет сохранять митохондрии клеток почечного трансплантата в жизнеспособном состоянии, снижать концентрацию лабораторных маркеров ишемически-реперфузионного повреждения и тем самым улучшать непосредственные результаты трансплантации почки.

Дроздовым П.А. разработано устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии, которое применяется во время формирования сосудистых анастомозов. Данное устройство позволяет продолжительно сохранять необходимо низкую температуру почечного графта, тем самым элиминирует дополнительный повреждающий фактор риска развития ОФПТ.

Модификация стартовой дозы ингибитора кальциневрина по предложенной автором методике позволяет минимизировать риск развития острой нефротоксичности иммуносупрессивной терапии, что позволяет снизить потребность в проведении гемодиализа в первую неделю после трансплантации. Применение вазопростана при развитии высокого индекса сосудистого сопротивления позволяет снизить спазм сосудов микроциркуляторного русла,

улучшить перфузию почечного графта, снизить частоту и длительность развития ОФПТ.

Автором впервые разработан алгоритм комплексной профилактики развития ОФПТ, основанный на модифицируемых факторах риска развития ОФПТ, который включает применение машинной оксигенированной холодной перфузии, устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии, персонализированный подход к назначению стартовой дозы ингибитора кальциневрина, применение вазопростана. Данный алгоритм позволяет достоверно снизить частоту развития ОФПТ, тем самым улучшить непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В работе, на основании ретроспективного анализа определены достоверные модифицируемые факторы риска, развития отсроченной функции почечного трансплантата, что, в свою очередь, определяет неблагоприятные непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки. Для каждого из этих факторов риска обоснованы и разработаны профилактические мероприятия. Каждое из этих мероприятий направлено на снижение интенсивности ишемически-реперфузионного повреждения почечного трансплантата. Кроме того, совместное применение данных мероприятий в рамках комплексного подхода достоверно снижает частоту развития ОФПТ, тем самым улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты трансплантации почки.

Высокая актуальность изученной проблемы, недостаточная освещенность проблемы в современной литературе, следует рекомендовать распространение полученных данных среди врачей трансплантологов и нефрологов.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале, с участием 478 реципиентов почечного трансплантата и использованием широкого спектра современных методов диагностики и лечения. Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной цели исследования, а их выполнение позволило автору полностью раскрыть тему диссертационного исследования. На основании проведенного исследования сформулировано восемь выводов и пять практических рекомендаций. Выводы и рекомендации были получены на основании изучения результатов применения различных технологий, влияющих на периоперационные факторы риска развития ОФПТ, тем самым улучшающих непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки. Результаты исследований проанализированы, подвергнуты математическому анализу с использованием современных статистических методов, учитывая правила медицинской статистики.

Таким образом, сделанные автором выводы и рекомендации основаны на статистически достоверных результатах исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи. Полученные результаты работы не противоречат ранее полученным результатам исследований по данной проблеме, но при этом значительно углубляют их.

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

Диссертация изложена на 228 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 225 источников, из них - 24 отечественных и 201 зарубежных. Работа наглядно иллюстрирована рисунками и таблицами.

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

Глава «Обзор литературы» содержит современные сведения о факторах риска, патогенезе, современных взглядах на проблему отсроченной функции почечного трансплантата и возможных профилактических мероприятиях. Подробно описаны преимущества и недостатки современных методик холодной и тепловой перфузии с применением оксигенации, методик профилактики вторичной тепловой ишемии.

Однако методы лекарственной профилактики развития ОФПТ освещены не в достаточной мере. Автор не обратил своего внимания на лекарственные препараты, применяемые для индукционной иммуносупрессивной терапии, такими как лимфоцит-истощающие поликлональные антитела, экулизумаб, которые защищают эндотелии почечного трансплантата от повреждения и позволяют назначать ингибиторы кальцинейрина отсроченно и в относительно низких дозах. Эффективность этих препаратов доказана многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями.

В целом, обзор литературы позволил автору обосновать актуальность и потребность в применении комплексного подхода профилактики развития отсроченной функции почечного трансплантата.

В главе «Материалы и методы исследования» очень подробно освещены характеристики 478 реципиентов почечного трансплантата, включенных в данное исследование, а также методов их обследования. Проведена всеобъемлющая оценка характеристик доноров почечного трансплантата, реципиентов почки, трансплантаций почки, а также раннего послеоперационного периода, которые могли влиять на развитие ОФПТ. Большое число сравниваемых групп пациентов несколько затрудняет восприятие работы оппонентом, однако является важным, для правильного анализа поставленных целей исследования.

Третья глава посвящена анализу влияния большого количество потенциальных факторов риска на частоту развития ОФПТ, а также влияние данного осложнения на течение раннего и позднего послеоперационного периодов. Автором доказано влияние на развитие ОФПТ четырех потенциально

модифицируемых факторов риска. Доказано негативное влияние ОФПТ на течение раннего и позднего послеоперационного периода.

В четвертой главе автор описывает разработку и клиническое применение уникальной для РФ технологии машинной оксигенированной холодовой перфузии почечного трансплантата с применением аппарата искусственного кровообращения. На высоком уровне доказывает эффективность ее применения посредством электронной микроскопии, лабораторных методов, что является главной составляющей данной работы.

Пятая глава описывает влияние устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии на течение раннего послеоперационного периода после трансплантации почки. Доказано, что применение данного устройства позволяет на протяжении длительного времени формирования сосудистых анастомозов поддерживать необходимо низкую температуру почечного графта, тем самым улучшая непосредственные результаты.

В шестой главе изучено влияние персонализированного подхода к назначению лекарственной терапии в раннем послеоперационном периоде. Персонализированный подход к назначению стартовой дозы ингибитора кальциневрина позволяет снизить риск развития гипериммуносупрессии и нефротоксичности, что обуславливает снижение частоты использования гемодиализа в первую неделю после трансплантации. Применение вазопростана у больных с индексом сосудистого сопротивления более 0,8 в артериях почечного трансплантата, позволяет улучшать перфузию и снижать длительность и частоту ОФПТ. Замечанием к этой главе является, как написано ранее, отсутствие в дизайне исследования оценки влияния на ишемическое повреждение препаратов индукционной иммуносупрессивной терапии.

В седьмой главе автором анализируется применение комплексного подхода к профилактике развития ОФПТ у реципиентов почечного трансплантата. Комплексный подход позволяет минимизировать влияние модифицируемых факторов риска на дооперационном этапе, интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде, таким образом снижает интенсивность развития

ишемически-реперфузионного повреждения и улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных терминальной стадией ХПН. Для клинических специалистов была бы интересна оценка вклада каждого из применяемых методов, но такой анализ в дизайн исследования автор, к сожалению, не включил.

Обсуждение результатов написано логично, в данной главе изложены и проанализированы основные положения, выносимые на защиту, обобщен материал диссертации. Автор четко излагает анализ всех полученных результатов.

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

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

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 12 – в центральных рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых отражены основные положения диссертации. Получено два патента на изобретение. Результаты исследований доложены на международных, всероссийских конференциях.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертация Дроздова Павла Алексеевича на тему «Разработка и обоснование комплексного подхода к повышению эффективности 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 комплексного

подхода к повышению эффективности трансплантации почки. 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, Дроздов Павел Алексеевич, достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
руководитель группы трансплантации и
заместительной почечной терапии
НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н.А. Лопаткина -
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



[Signature]
Арзуманов Сергей Викторович

10.08.2023 г.

Подпись официального оппонента заверяю:

Ученый секретарь
НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н.А. Лопаткина -
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, к.м.н.

[Signature]

Никушина А.А.

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 105425 г. Москва, ул. 3-я Парковая, дом 51, строение 1.
Телефон 8 (499) 110-40-67. Электронная почта: call@niiuro.ru