

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Герасимовой Ольги Анатольевны на диссертационную работу Кузьмина Дениса Олеговича: «Эффективность применения поликлональных антител у посмертных доноров почек», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

Актуальность

Трансплантация является радикальным хирургическим методом лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Общеизвестно, что пересадка почки представляет собой преимущественный метод лечения хронических болезней почек и обеспечивает лучшую выживаемость по сравнению с долгосрочным диализным лечением, а также она обеспечивает лучшее качество жизни реципиента. На сегодняшний день доноры с установленным диагнозом «смерть головного мозга» являются основным ресурсом для трансплантации. Нередко трансплантация почек от таких доноров сопряжена с высоким риском отсроченной функции и неудовлетворительными отдалёнными результатами.

Отсроченная функция трансплантата почки развивается в результате сложного патофизиологического комплекса событий, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением после гипотермической консервации с последующим длительным периодом восстановления после острого канальцевого некроза.

Таким образом, ишемически-реперфузионное повреждение приводит к увеличению продолжительности пребывания реципиента в стационаре и росту экономических затрат, а также негативно влияет и на отдаленный результат пересадки почки.

Существующие методы коррекции последствий ишемическо-реперфузионного повреждения трансплантатов почек представлены целым арсеналом терапевтических опций, которые, однако, все ещё остаются компромиссом между желаемым эффектом и клинической реальностью. Несмотря на прогресс в изучении процессов, лежащих в основе механизмов нарушения функции почечного трансплантата, методы

коррекции ишемически-реперфузионного повреждения по-прежнему недостаточны, а результаты остаются неоднозначными.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Кузьмина Д.О. впервые в отечественной и зарубежной практике рассмотрено применение препарата поликлональных антител, ранее используемого только для профилактики и лечения отторжения у реципиентов трансплантатов солидных органов, как эффективный метод улучшения качества почечных трансплантатов за счет «выключения» лейкоцитарного звена ишемически-реперфузионного повреждения, что положительно сказывается на долгосрочных результатах трансплантации. Данная гипотеза потребовала не только клинической верификации, но и морфологического подтверждения. Дано обоснование целесообразности формирования трансплантационного биобанка для сохранения биообразцов с целью их ретроспективного анализа и использования в будущем.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Предложенный в работе способ медикаментозной защиты трансплантатов почек позволяет улучшить непосредственные и отдалённые результаты пересадок: достоверно снизить частоту развития отсроченной функции, повысить пятилетнюю выживаемость и увеличить фильтрационную функцию трансплантата.

Представленный в работе трансплантационный биобанк демонстрирует целесообразность формирования подобных биобанков в структуре подразделений других лечебных учреждений.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность результатов проведённого исследования подтверждается достаточным объёмом клинических данных, полученных с использованием современных лабораторных и инструментальных методов обследования доноров и реципиентов, в т. ч. с использованием коллекции исследовательского трансплантационного биобанка. Применение современных методов статистического анализа, соответствующих принципам доказательной медицины, подтверждает полученные

результаты, что позволяет сформулировать и убедительно обосновать выводы и основные положения, выносимые на защиту. Достоверность подтверждается высоким научно-методическим уровнем исследования и логичной интерпретацией полученных результатов.

Оценка содержания диссертации, её завершенности в целом

Материал диссертации изложен на 129 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Литературные источники представлены публикациями 17 отечественных и 148 зарубежных авторов. По своему научно-методическому уровню работа является зрелым исследованием, в работе имеются подробные графики, рисунки и таблицы, наглядно дополняющие текст работы.

Введение точно определяет актуальность, новизну и практическую значимость данного исследования. Чётко сформулирована цель, определены задачи, анализ результатов убедительно проведен с помощью современных методов статистической обработки данных.

Из обзора литературы (первая глава) следует, что сохраняется ряд нерешенных проблем коррекции последствий ишемически-реперфузионного повреждения почек у доноров со смертью головного мозга на доэксплантационном этапе. Подробно рассмотрены современные способы медикаментозной защиты трансплантатов на этапе наблюдения за потенциальным донором. Автор обратил особое внимание на механизм действия поликлональных антител, который заключается в том, что Т-лимфоциты элиминируются из кровотока путем комплемент-зависимого лизиса и, что более вероятно, за счет опсонизации Т-лимфоцитов, с их последующей элиминацией моноцитарно-фагоцитарной системой. Кроличий антиtimoцитарный иммуноглобулин, помимо снижения количества Т-лимфоцитов, вызывает активацию других функций лимфоцитов, связанных с их иммунодепрессивной активностью. Поэтому автору, исходя из данных различных исследований и механизмов действия антилимфоцитарных поликлональных антител, удалось обосновать актуальность проблемы и потребность их применения у посмертных доноров почек.

Во второй главе «Материалы и методы» представлена характеристика исследуемых данных. Представлена всеобъемлющая оценка характеристики доноров и реципиентов почечных трансплантатов. Выделение групп сравнения и исследования доноров обосновано совпадением основных лабораторных показателей, отсутствием различий в причинах смерти головного мозга. Также правомерно определение двух групп реципиентов трансплантата почки, среди реципиентов не было различий в антропометрических данных, в причинах терминальной ХБП. Выбор пары донор-реципиент осуществлялся по общепринятым протоколам.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов и программ.

Третья глава посвящена результатам применения поликлональных антител у посмертных доноров почек, предложен протокол медикаментозной защиты с их помощью трансплантатов почек на донорском этапе. Использование поликлональных антител у доноров со смертью мозга в разработанном протоколе приводит к выраженной лейкопении, нейтропении, лимфопении, что предполагает снижение вероятности реакций отторжения в раннем посттрансплантационном периоде. Разработанный и использованный в группе исследования доноров со смертью головного мозга способ терапевтического применения препарата кроличьих поликлональных антител, традиционно используемого только для лечения стероидрезистентных кризов отторжения у реципиентов, оказался эффективным методом улучшения качества почечных трансплантатов, за счет исключения звена ишемического повреждения трансплантата, что по авторской гипотезе может привести к лучшим долгосрочным результатам.

В четвёртой главе автором дана характеристика сформированного трансплантационного биобанка. Разработаны протоколы и алгоритмы сбора, изготовления и хранения биообразцов. Установлена целесообразность формирования исследовательского трансплантационного биобанка для решения комплексных задач в клинической трансплантологии, возможности получения ретроспективных данных, что и позволило провести ретроспективный анализ с использованием гистологических методик, в т.ч. иммуногистохимического исследования. Это

подтвердило механизмы действия и результаты применения поликлональных антител.

В пятой главе на основании иммуногистохимических исследований трансплантатов почек доказана эффективность применения поликлональных антител у посмертных доноров почек на доэксплантационном этапе.

В шестой главе проанализированы ранние и отдалённые результаты пересадок почек в зависимости от источника трансплантата. Продемонстрированы достоверно лучшие результаты трансплантации почек, полученных от доноров с применением поликлональных антител на доэксплантационном этапе. Так, достоверно меньше в исследуемой группе реципиентов было число отсроченного восстановления почечной функции. Более того, при оценке долгосрочной функции трансплантата почки продемонстрированы достоверно меньшие значения креатинина, мочевины в сыворотке крови и соответствующей скорости клубочковой фильтрации.

Предложенная предсказательная модель выживаемости трансплантата почки доказала эффективность применения поликлональных антител на этапе до изъятия почки у донора.

В заключении обосновывается целесообразность применения именно поликлональных антител, которые в отличие от моноклональных антител, содержат не только цитотоксические антилимфоцитарные антитела, но и являются антителами, имеющими лиганды к молекулам адгезии, которые активизируются при ишемически-реперфузионном повреждении трансплантата. Новый способ защиты трансплантатов состоит в механизме элиминации из системы кровообращения донора активированных форм лейкоцитов и нейтрофилов, снижения уровня экспрессии молекул адгезии на эндотелии сосудов почек, что достигается введением поликлональных антител в организм донора до изъятия органа.

Гипотеза, лежащая в основе исследования, требовала не только клинической верификации, но и морфологического и лабораторного подтверждения, что практически невозможно осуществить «здесь и сейчас» в условиях большинства стационаров, поэтому роль биобанка в сохранении от доноров и реципиентов для будущих исследований, представляется бесценной.

Представляется перспективным внедрение результатов применения Тимоглобулина у доноров с установленной смертью головного мозга в клинические рекомендации согласно разработанному протоколу.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенной работы и не вызывают возражений.

Практические рекомендации, основанные на результатах проведенной работы, могут быть внедрены в клиническую практику трансплантационных центров на уровне городского здравоохранения и субъектов Российской Федерации.

В 8 публикациях, в том числе 3 статьях в изданиях, индексируемых в международных базах данных, 2 из которых опубликованы журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, полностью отражено основное содержание работы. Результаты исследований доложены на всероссийских конференциях.

Автореферат в полном объёме отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе не имею.

В процессе ознакомления с диссертацией у оппонента возникли два вопроса, не влияющие на окончательную положительную оценку работы.

1. Какая схема иммуносупрессивной терапии использовалась в раннем и отдаленном периодах после трансплантации почки?
2. Встречались ли эпизоды отторжения в изучаемых группах реципиентов? Если да, то были ли среди них стероидорезистентные кризы?

Заключение

Диссертационная работа Кузьмина Дениса Олеговича «Эффективность применения поликлональных антител у посмертных доноров почек», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача, а именно, улучшение результатов трансплантаций почек за счёт применения поликлональных антител у посмертных доноров.

По своему исследовательскому уровню, научной новизне и практической значимости для трансплантологии диссертационная работа Кузьмина Дениса Олеговича соответствует требованиям п. 17 «Положения о присуждения 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 года №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, и соответствует специальности 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы, а сам автор Кузьмин Денис Олегович, достоин присуждения искомой учёной стени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник группы трансплантационной хирургии отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, руководитель амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова МЗ РФ», доктор медицинских наук

16.11.2023

Герасимова Ольга Анатольевна

Подпись доктора медицинских наук Ольги Анатольевны Герасимовой заверяю

Учёный секретарь ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» доктор медицинских наук



Ольга Алексеевна Бланк

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова МЗ РФ» (ФГБУ РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова)
Адрес организации: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д. 70. Телефон: 8 (812) 4396640
Электронная почта: oa_gerasimova@rrcsrst.ru Сайт: <https://rrcsrst.ru>