

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Даренкова Сергея Петровича, заведующего кафедрой урологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента Российской Федерации на диссертационную работу Исаева Т.К. «Почечно-клеточный рак трансплантированной почки», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14. — Трансплантология и искусственные органы

### Актуальность темы диссертации

Представленная диссертационная работа Исаева Т.К. посвящена лечению и диагностике почечно-клеточного рака трансплантированной почки. Принимая во внимание ежегодное увеличение количества трансплантаций почки во всем мире, данная научная работа направлена на решение новых проблем в современной трансплантологии, урологии, онкологии. Постоянно проводимая иммуносупрессивная терапия, проводимая после трансплантации органа, увеличивает риск развития злокачественных заболеваний по сравнению со здоровым населением в целом. Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) у трансплантированных больных на сегодняшний день не изучена. Причины развития ПКР у трансплантированных пациентов неизвестны, но может быть связаны с постоянной иммуносупрессивной терапией. Несмотря на высокую сложность диагностики образований трансплантированной почки наибольшая проблема на сегодняшний день заключается в лечении данного заболевания, ввиду сложности выполнения каких-либо методик лечения, при рисках возможной потери трансплантированного органа или прогрессирования злокачественного процесса. В связи с чем, создание

современных алгоритмов и стратегий в лечении, диагностике заболеваний пересаженного органа становятся новыми важными проблемами в трансплантологии. Принимая во внимание ежегодный прирост онкологических заболеваний в целом, и увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком, данная научная работа безусловно актуальна и востребована в современной медицине.

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

Диссертационная работа Т.К. Исаева является первым отечественным комплексным исследованием, в котором на достаточном клиническом материале одного центра изучена заболеваемость, методики диагностики, различные методы органосохраняющего лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки. Впервые предложен единый унифицированный подход в лечении и диагностике столь сложного злокачественного заболевания. В данной работе также представлен первый отечественный опыт выполнения лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью на достаточном количестве пациентов. Нельзя не отметить, что генетические аспекты в этиологии развития почечно-клеточного рака пересаженной почки впервые в мировой медицине проанализированы довольно детально и на высоком уровне. Автор научной работы обосновал, что мутации в геноме трансплантированной почки могут привести к развитию онкологического заболевания почечного аллографта, на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии.

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

Предложенный автором алгоритм диагностики и лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки, основанный на использовании лучевых методов визуализации, анализе лабораторных маркеров с последующей стратификацией по распространенности опухолевого процесса и определением стратегии лечения является важным инструментом для врачей как

амбулаторного, так и стационарного звена. Предложенная автором классификация стадирования почечно-клеточного рака трансплантированной почки, созданная, с учетом отсутствия лимфатических протоков после аллотрансплантации почки, низких рисков гематогенного метастазирования и чужеродности опухолевой ткани, весьма актуальна и востребована. Созданная унифицированная методика лапароскопической резекции почечного трансплантата с опухолью уникальна и применима в хирургии почечного трансплантата.

#### **Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации**

Безусловно научная работа, выполненная автором, достоверна, стоит отметить, что правомочность положений и выводов основаны на довольно достаточном числе наблюдений. В работе изучены 3270 пациентов с почечным трансплантатом, наблюдающихся с 2013 по 2023 годы. Хирургические вмешательства выполнены малоинвазивно, лапароскопически, у 29 пациентов. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, оценена с помощью инструментов современной статистической обработки и не вызывает сомнений. Вышеописанное определяет обоснованность, достоверность результатов и выводов представленной диссертации.

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

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы, в которой представлены методы исследований и клиническая характеристика больных, трех глав собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 13 таблицами и 81 рисунком. Библиография включает 200 работ отечественных и иностранных авторов.

Стоит отметить наличие не большого количества стилистических ошибок, принципиально не влияющие на суть проведенной работы.

**Введение** в полном объеме и вполне лаконично отражает актуальность темы исследования, практическую значимость. Диссертантом вполне конкретно и точно сформулированы положения, выносимые на защиту. Также в введении определены 8 задач, которые четко соответствуют поставленной цели.

**Обзор литературы** написан на современном уровне, представляет собой анализ данных литературы последних лет, посвященных почечно-клеточному раку пересаженной почки. Подробно проанализированы все аспекты в диагностике, лечении, морфологии рака трансплантированной почки. Нельзя не отметить, что в проведенном обзоре литературы отражены редкие данные о возможных методах лечения злокачественного заболевания аллографта.

В главе «**материалы и методы**» представлена общая характеристика обследованных пациентов и отдельных групп больных в соответствии с поставленными задачами исследования, описаны клинико-функциональные, лучевые и морфологические методы исследования, а также использованные в диссертации методы статистической обработки данных.

В главе 3 «**результаты исследований**» освещены данные собственных результатов исследования. Автором создана и описана новая унифицированная хирургическая методика лапароскопического удаления злокачественной опухоли трансплантированной почки. Проведена комплексная оценка результатов оперативного лечения, возникших осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде. Автор провел сравнительный анализ лапароскопического удаления опухоли трансплантированной почки с УЗИ навигацией и без дополнительной визуализации. Стоит отметить, что данная часть главы весьма актуальна в современной хирургии почечного трансплантата. Таким образом в данной главе отражены современные данные, описывающие сложную хирургическую методику лечения рака пересаженной почки на довольно скрупулёзном уровне при достаточно репрезентативной выборке больных.

**В 4-ой главе** проведен анализ влияния иммуносупрессивной терапии на развитие рака трансплантированной почки. Автором в данной главе определен факт проведения массивной иммуносупрессивной терапии, ввиду развития криза отторжения почечного аллографта. На основании проведенного анализа в работе определен статический значимый параметр, такой как наличие в анамнезе массивной иммуносупрессивной терапии метилпреднизолоном в пульс режиме, влияющий на развитие почечно-клеточного рака пересаженной почки. В данной главе также проведена оценка сроков применения иммуносупрессивной терапии до развития почечно-клеточного рака пересаженной почки. Безусловно нельзя не отметить тот факт, что в работе проведен анализ риска развития одного злокачественного заболевания – почечно-клеточного рака трансплантированной почки, оценка распространенности и заболеваемости онкологическими заболеваниями других различных локализаций, у данной когорты пациентов, весьма перспективен как в трансплантологии так и в онкологии.

В 5-ой главе решается фундаментальная проблема – этиология развития почечно-клеточного рака трансплантированной почки. При оценке химеризма автор доказал, что развитие рака трансплантированной почки происходит из ткани почечного трансплантата, т.е. из генотипа донора. Данное исследование, выполненное в научной работе, опровергает теорию имплантационного развития рака пересаженной почки из ткани реципиента, предложенную рядом авторов в ряде мета-анализов. В научной работе Т.К. Исаев провел исследование мутации гена VHL при светлоклеточном варианте почечно-клеточного рака и выявил мутации в 1,2,3 экзонах исследуемого гена более чем в 70% случаев. На основании полученных данных о мутации гена VHL в ДНК опухоли, принадлежавшей к генотипу донора, определено, что рак пересаженной почки возник из-за начальной генетической предрасположенности почечной паренхимы трансплантата, т.е. донорской ткани, к развитию почечно-клеточного рака, вероятнее всего на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии.

**Обсуждение** представлено анализом полученных результатов в

сравнении с данными современных зарубежных исследований. Глава написана подробно, основательно, затрагивает основные вопросы, освещенные в диссертационном исследовании, подводит читателя к формированию окончательных выводов.

Заключают работу **выводы**, соответствующие поставленной цели и задачам исследования. Выводы подтверждены достаточным фактическим материалом, достоверность не вызывает сомнений.

**Практические рекомендации** следуют из результатов исследования, содержат важные для клинической практики заключения, их значение также не вызывает сомнений.

**Автореферат** соответствует предъявленным требованиям, содержит в себе основные положения диссертации, оформлен грамотно, дополнен достаточным количеством иллюстративного материала.

#### **Подтверждение опубликованных результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационного исследования отражены в 17 научных работах, из них 13 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ НМИЦ им. ак. В.И. Шумакова, 1 патент РФ на изобретение. Основные результаты диссертационной работы освещены на III Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2022 г.); XV Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 2023 г.); VII Конгрессе ассоциации молодых урологов России (Москва, 2023).

#### **Заключение**

Диссертационная работа Т.К. Исаева «Почечно-клеточный рак трансплантированной почки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 — трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена

важная научно-практическая проблема диагностики и лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Т.К. Исаева отвечает 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и соответствует специальности 3.1.14 — трансплантология и искусственные органы, а сам автор, Исаев Теймур Карибович, достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующий кафедрой урологии  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения дополнительного профессионального  
образования «Центральная государственная  
медицинская академия» Управления делами  
президента Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор



Даренков С.П.

27.11.2023г.

Подпись д.м.н., профессора Даренкова Сергея Петровича заверяю

Ученый секретарь диссертационного совета ФГБУ ДПО «ЦГМА», доктор  
медицинских наук, профессор

*Исполнитель отдела кадров  
Исполнитель ФГБУ ДПО «ЦГМА»*



Ардатская М.Д.

*М.Д. Ардатская*

Почтовый адрес: 121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, дом 19, стр. 1А

Телефон: +7 499 149 58 27

Электронная почта: org@cgma.su

Адрес в сети: www.org@cgma@.su