

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Цариченко Дмитрия Георгиевича, главного научного сотрудника Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 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**

Диссертационное исследование автора затрагивает лечение и диагностику рака пересаженной почки. Данная научная работа фокусируется на решении новых проблем в трансплантологии, урологии и онкологии в контексте растущего числа выполняемых трансплантаций почки во всем мире. Последующая иммуносупрессивная терапия после трансплантации увеличивает вероятность развития рака по сравнению со здоровой популяцией. На сегодняшний день заболеваемость почечно-клеточным раком трансплантированной почки остается недостаточно изученной, возможные причины связывают с постоянной иммуносупрессивной терапией. Однако, основные проблемы заключаются не только в сложности диагностики, но и в лечении заболевания из-за риска утраты трансплантированного органа или прогрессирования злокачественного процесса. Создание новых методов лечения и диагностики становится важной задачей в трансплантологии, особенно ввиду увеличения онкологических заболеваний и роста заболеваемости почечно-клеточного рака.

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

Диссертационная работа Т.К. Исаева является современным научным исследованием, в котором на достаточном клиническом материале одного центра изучена заболеваемость, методики диагностики, различные методы органосохраняющего лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки. Автором предложен унифицированный подход в лечении и диагностике злокачественного заболевания трансплантированной почки. Работа также представляет первый опыт лапароскопической резекции опухоли на трансплантированной почке на достаточном количестве пациентов. Отдельное внимание уделено генетическим аспектам развития рака пересаженной почки у трансплантированных почек, что является значительным вкладом в мировую медицину, особенно в анализе мутаций генома трансплантированных почек, связанных с развитием онкологических заболеваний при иммуносупрессивной терапии.

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

Автором разработан и предложен алгоритм диагностики и лечения почечно-клеточного рака трансплантированной почки, основанный на современных методах визуализации и анализе лабораторных маркеров с последующей стратификацией для определения стратегии лечения. Этот алгоритм представляет собой важный инструмент как для врачей, работающих в амбулаторной среде, так и в стационаре. Предложенная классификация стадий почечно-клеточного рака пересаженной почки, учитывающая особенности после аллотрансплантации, низкий риск метастазирования и чужеродность опухолевой ткани, является актуальной и значимой. Методика лапароскопической резекции трансплантата с опухолью, разработанная автором, представляет собой уникальный подход и применима в хирургии почечных трансплантатов.

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

Исследование, проведенное автором, обладает высокой степенью достоверности. Основанные на наблюдениях выводы и положения подкреплены обширной выборкой из 3270 пациентов с почечными трансплантатами, охватывающей период с 2013 по 2023 годы. Важно отметить, что хирургические вмешательства проводились малоинвазивно, лапароскопически, у 29 пациентов. Научные положения, вынесенные в диссертации, оценены с применением современных статистических методов, что укрепляет их обоснованность и достоверность. Эти факторы подчеркивают обоснованность и надежность результатов и выводов, представленных в работе.

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

Диссертация имеет классическую структуру, включающую введение, обзор литературы, раздел с методами исследований, клинической характеристикой пациентов, три главы с собственными исследованиями, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Текст содержит 13 таблиц и 81 рисунок. Библиография включает 200 работ отечественных и иностранных авторов. Наличие незначительных стилистических ошибок не влияет на основное содержание и значимость проделанной работы.

**Введение** представлено в полном объеме и кратко отображает актуальность темы исследования, а также практическую значимость. Диссертантом четко и точно сформулированы положения, выносимые на защиту, и выделено 8 задач, соответствующих поставленной цели.

**Обзор литературы** выполнен на современном уровне, представляя анализ последних публикаций по почечно-клеточному раку трансплантированной почки. Детально проанализированы все аспекты диагностики, лечения и морфологии данного типа злокачественного заболевания. Особое внимание уделено современным и интервенционным методам лечения этого заболевания у больных с почечным аллографтом.

В главе «материалы и методы» представлена характеристика обследованных пациентов. В исследование включено 3270 пациентов с почечным трансплантатом. Следует отметить, что в данной главе корректно описаны хирургические методы и техника выполнения операций. Диссертационную работу отличает значимое количество различных методов диагностики, что безусловно создает фундаментальность научного исследования.

В главе 3 «Заболеваемость, диагностика и лечение почечно-клеточного рака трансплантированной почки» автор представляет собственные результаты научной работы, включая определение заболеваемости почечно-клеточным раком трансплантированной почки. В данной главе отражены данные о диагностике рака пересаженной почки и возможных методах лечения. Автором создана и описана новая унифицированная хирургическая методика лапароскопического удаления злокачественной опухоли трансплантированной почки. Т.К. Исаев в данной главе провёл комплексную оценку результатов оперативного лечения и осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде. Особенно актуальным является сравнительный анализ методики лапароскопического удаления опухоли трансплантированной почки с использованием УЗИ навигации и без нее, представляя современные тенденции в почечной хирургии на основе репрезентативной выборки больных.

В 4-ой главе автором проведен комплексный анализ влияния иммуносупрессивной терапии на развитие рака трансплантированной почки. Автор определил воздействие массивной иммуносупрессивной терапии, используемой для преодоления криза отторжения почечного аллографта. На основе проведенного анализа был выявлен статистически значимый параметр: использование метилпреднизолона в пульс-терапии как фактор, влияющий на развитие рака почечной паренхимы трансплантированной 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.

**Пятая глава** диссертации решает важную проблему - этиологию развития рака в трансплантированных почках. Автор провел оценку химеризма и доказал, что рак в трансплантированной почке возникает из ткани донорской почки, а не из генотипа реципиента, опровергая теорию о развитии рака не из ткани донора, выдвинутую ранее рядом авторов в мета-анализах. В работе Т.К. Исаева было проведено исследование мутаций гена VHL при светлоклеточном варианте рака аллографта, и было обнаружена мутация в 1, 2 и 3 экзонах этого гена более чем в 70% случаев. На основании данных о мутациях гена VHL в ДНК опухоли, принадлежавшей к генотипу донора, было установлено, что рак в трансплантированной почке возникает из-за первоначальной генетической предрасположенности ткани почечного донора к развитию рака, вероятно, на фоне постоянно проводимой иммуносупрессивной терапии.

Диссертационная работа завершается **обсуждением** результатов, в котором детально проанализированы полученные данные. Обсуждение и логическое заключение работы показывает способность автора к анализу собственных данных. Исаев Т.К. акцентирует внимание на самых значимых аспектах работы и требующих дальнейшего осмысления результатах. Обоснованность и достоверность научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений в связи с достаточным количеством проведенных исследований, адекватностью использованных тестов и статистических методов анализа.

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

**Практические рекомендации** основываются на результатах работы, четко сформулированы, а их значение для практики 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**

По результатам исследования опубликовано 17 научных работ, в том числе 13 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых отражены основные положения диссертации. Получен один патент на изобретение. Результаты исследований доложены на международных и всероссийских конференциях.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

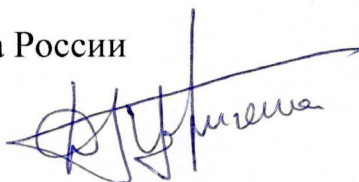
### **Заключение**

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 по специальности 3.1.14. — Трансплантология и искусственные органы.

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник  
Института урологии и репродуктивного здоровья человека  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



Цариченко Д.Г.

Подпись д.м.н., профессора Цариченко Дмитрия Георгиевича заверяю

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук профессор




Воскресенская О.Н.

«27» января

2023г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Российская федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр.2

Тел. +7(495)609-14-00, <http://www.sechenov.ru>