

В І Д Г У К

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Більченко Олександра Вікторовича

завідувача кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти

МОЗ України, на дисертаційну роботу **Желєзнікової Марини**

Олександрівни на тему: «**Оптимізація діагностики та лікування дисфункції ниркового трансплантату у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з поліомавірусною інфекцією**»,

подану до захисту на спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті на отримання наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.37 – нефрологія.

Актуальність теми дисертації та отриманих результатів.

Трансплантація нирки є важливим методом ниркової замісної терапії та лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, незважаючи на те, що в Україні за даними національного реєстру хворих на ХХН забезпеченість трансплантацією нирки становить 20 на 1 млн. населення. Особливої актуальності ця проблема набуває з огляду на стабільне (до 7 % щорічно) збільшення кількості хворих на термінальну стадію хвороби – ХХН V ст., яка потребує лікування методами ниркової замісної терапії (НЗТ).

З одного боку, перехід на НЗТ після трансплантації вирішує проблеми пов'язані з відновленням сумарної ниркової функції, проте післятрансплантаційний період приводить до виникнення нових клінічних проблем, перш за все внаслідок постійного прийому потужних імуносупресивних препаратів. У зв'язку із застосуванням імуносупресивної терапії в останні роки збільшилась частота розвитку інфекційних ускладень, перш за все викликаних поліомавірусами, які призводять до пошкодження трансплантату та можуть викликати тяжкі наслідки у реципієнтів.

Поліомавіруси - це сімейство маленьких циркулярних дсДНК-вірусів, що не мають оболонки, які інфікують людей та інших приматів. Відомо, що людські поліомавіруси JC, BK та MC широко інфікують людську популяцію,

але в рідкісних випадках викликають важкі захворювання. У осіб з імуносупресією JC поліомавірус може реактивуватись із латентного періоду, викликаючи демієлінізуючу хворобу – прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ), смертельну патологію центральної нервової системи. Підвид ВК поліомавірусу виявляється в сечі імунокомпетентних осіб, але при імуносупресії асоціюється з нефропатією, основною причиною недостатності трансплантованої нирки. У осіб з ослабленим імунітетом та людей похилого віку MC поліомавірус інтегрується у свій геном клітини-хазяїна, викликаючи клітинний рак Меркеля (МСС), надзвичайно агресивний та смертельний рак шкіри із постійно зростаючим рівнем захворюваності в останні роки. Щодо цих вірусів, конкретні молекулярні події, що спричиняють прогресування безсимптомної вірусної інфекції у відповідні захворювання, ще не з'ясовані. Дослідження ВК та JC поліомавірусів в популяції пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки, дасть змогу оптимізувати діагностику причин порушення функції ниркового трансплантату за допомогою неінвазивних методик, що в подальшому забезпечить покращення результатів нирковозамісної терапії методом трансплантації нирки.

Викладене свідчить про безперечну актуальність дисертаційної роботи Желєзнікової М.О., оскільки вона вирішує актуальну проблему сучасної нефрології, а саме, оптимізацію діагностики розвитку поліомавірусної інфекції та її зв'язку з дисфункцією трансплантату, вдосконалення ефективності лікування поліомавірусної інфекції у реципієнтів ниркового трансплантату.

Зв'язок теми з науковими програмами. Дисертаційна робота виконана відповідно плану науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідних робіт ХНМУ «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0115U000991), автор є співвиконавцем.

Особистий внесок здобувача у виконання роботи. Здобувачем обрано напрямок наукового дослідження, обґрунтовано актуальність теми, сформульовано його мету та завдання. Розроблено карту обстеження пацієнтів, особисто проведено відбір та формування груп хворих, виконано їх клінічне та інструментальне обстеження. Здобувачем особисто сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку одержаних результатів, проаналізовано та узагальнено отримані дані, сформульовано висновки і розроблено практичні рекомендації. Результати дослідження впроваджено у практичну роботу закладів охорони здоров'я, підготовлено наукові праці у фахових виданнях.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. У представленій роботі на підставі системного підходу щодо оцінювання результатів комплексних загально-клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень набуло подальшого розвитку визначення ролі ВК та JC поліомавірусів у діагностиці та прогнозуванні дисфункції ниркового трансплантату у пацієнтів з ХХН V стадії.

Доповнені дані щодо частоти інфекції викликані ВК та JC поліомавірусами при різних нозологічних формах захворювання нирок, що призвели до ХХН та різних схемах імуносупресивної терапії. Визначено, що вид імуносупресивного препарату та цукровий діабет, як нозологічна форма основного захворювання, що призвело до ХХН, є додатковими несприятливими факторами активізації поліомавірусної інфекції.

Визначено вплив поліомавірусної інфекції на функціональний стан трансплантату нирки, загальноклінічні та імунологічні показники крові хворих, а саме, встановлено достовірний негативний вплив ВК поліомавірусу на функціональний стан трансплантованої нирки: підвищення рівнів сечовини та креатиніну, зниження ШКФ та збільшення рівню альбумінурії. Доведено, що JC поліомавірус достовірно не впливає на функцію ниркового трансплантату, хоча активно виявляється у крові та сечі протягом першого року після трансплантації.

Встановлено, що мінімізація доз імуносупресивних препаратів є ефективною стратегією лікування дисфункції трансплантату нирки, що пов'язана з поліомавірусною інфекцією та проведено порівняння між двома різними схемами імуносупресивної терапії. Виявлено, що конверсія з мікофенолатів на еверолімус з редукцією дози циклоспорину достовірно зменшує строк елімінації ВК поліомавірусу з крові та сечі, що дозволяє подовжити термін виживання трансплантату нирки, покращити якість життя хворих та знизити частоту госпіталізацій пацієнтів.

Практична цінність положень, результатів і висновків дисертаційної роботи. Отримані автором результати доповнюють дані про етіологічні фактори порушення функції трансплантату нирки, дозволяють підвищити рівень діагностики післятрансплантаційних вірусних інфекцій та покращити ефективність лікування пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантату.

Запропоновано раціональний алгоритм ранньої діагностики дисфункції ниркового трансплантату на тлі активізації поліомавірусної інфекції. Обгрунтовано доцільність рутинного визначення ВК поліомавірусу у крові та сечі у ранній післятрансплантаційний період у хворих із задовільною функцією трансплантату нирки для своєчасної корекції імуносупресивної терапії з метою попередження розвитку поліомавірусної нефропатії.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу відділення трансплантації нирки ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», нефрологічному відділенні КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова», у практику відділення нефрології та перитонеального діалізу, відділення трансплантації нирки КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології та нефрології імені В. І. Шаповала» та у навчальний процес кафедри урології, нефрології та андрології ім. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету.

Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації. В дисертаційній роботі обстежено достатню кількість хворих (97), обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення. З точки зору коректності наукової методології дисертаційна робота не викликає зауважень. Дизайн дослідження, групи порівняння сформовані коректно. Мета та завдання дослідження чітко сформульовані автором. Методи дослідження та статистичної обробки даних, що використовувалися у роботі, адекватні поставленим завданням, а дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Результати власних досліджень викладені грамотно. Висновки логічно випливають з результатів власних досліджень, відповідають поставленим завданням.

Автором проаналізований вплив різних інгібіторів кальциневрину (такролімус та циклоспорин) на частоту виявлення поліомавірусної інфекції та проаналізована залежність від основного захворювання, яке призвело до ХХН. Досліджена хронологія активізації ВК- та JC-поліомавірусів протягом першого року після трансплантації. Визначено, що одночасне виявлення ВК поліомавірусу у крові та сечі є несприятливим фактором для розвитку дисфункції ниркового трансплантату, тому потребує ретельного моніторингу функції ниркового трансплантату. Розроблений алгоритм частоти моніторингу клініко-біохімічних, вірусологічних показників та моніторингу імуносупресантів у крові. Розроблено обґрунтовані заходи попередження розвитку нефропатії трансплантату та медикаментозної корекції його дисфункції. Доведено, що мінімізація доз імуносупресивних препаратів є ефективною стратегією лікування поліомавірусної інфекції у хворих після трансплантації нирки та проведено порівняння між двома різними схемами імуносупресивної терапії. Активізація JC поліомавірусу не потребувала корекції імуносупресивної терапії, а підлягала моніторингу клініко-лабораторних, інструментальних та вірусологічних показників.

В огляді літератури авторкою достатньо повно викладені дані літератури, щодо розвитку поліомавірусної інфекції у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які перенесли трансплантацію нирки і впливу різних факторів на її розвиток. Дані літературного огляду проаналізовані на підставі сучасного стану проблеми за останні роки. У відповідності до сформульованої мети і завдань дисертації, авторкою використані загальноклінічні методики: вивчення скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивного дослідження за допомогою лабораторних та інструментальних методів.

Статистична обробка даних, які були отримані у процесі дослідження, проводилась з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та програми Statistica 10.0 (StatSoft, США), з урахуванням методологічних вимог Міжнародного конгресу з гармонізації клінічних досліджень - ICH GCP. Порівняння двох різних груп за кількісними ознаками в умовах підпорядкування даних закону нормального розподілу проводилося за t-критерієм Стьюдента. Аналіз залежності між ознаками здійснювався шляхом обчислення коефіцієнтів кореляції Пірсона.

Методологічна побудова дисертації з аналізом груп хворих і виділенням пацієнтів з різними варіантами перебігу поліомавірусної інфекції дозволило автору обґрунтувати оцінку ефективності неінвазивних методів діагностики ВК та ІС поліомавірусної інфекції у пацієнтів з хронічною хворобою нирок після трансплантації нирки на підставі визначення ДНК поліомавірусів у крові та сечі методом ПЛР у поєднанні з оцінкою показників загального аналізу крові (вміст лімфоцитів, нейтрофілів, ШОЕ), функціонального стану нирок (креатинін, сечовина, ШКФ, альбумінурія), показників імунограми (Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), НК-кліток, імунорегуляторного індексу, В-лімфоцитів, IgA, IgM та IgG), а також порівняти схеми корекції імуносупресивної терапії при виявленні персистуючої ВК-поліомавірусної інфекції.

Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог ДАК України щодо оформлення дисертації. Дисертація викладена літературною

українською мовою. Звіт по проведеній дисертаційній роботі побудований за традиційним планом. Робота викладена на 145 сторінках машинописного тексту. Вона складається зі вступу, 5 розділів (огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень), узагальнення, висновків та практичних рекомендацій. До роботи залучено 210 літературних джерел, серед них 50 кирилицею більшість із яких за останні 5 років. Робота проілюстрована 39 таблицями та 49 рисунками.

У введенні обґрунтована необхідність дослідження, сформульована мета і завдання роботи, наводяться дані про наукову новизну і практичну значимість роботи. У розділах, присвячених розробці оригінальних даних власних досліджень, автором проаналізована роль факторів розвитку поліомавірусної інфекції у хворих після трансплантації нирки, а саме вплив імуносупресивних препаратів, основного захворювання, яке призвело до ХХН, часу після трансплантації. Досліджено вплив ВК-та ІС-вірусів на функціональний стан ниркового трансплантату та вивчені оптимальні схеми конверсії імуносупресивної терапії для боротьби з ускладненнями ВК-поліомавірусу. Висновки відбили в собі основні положення дисертації і повністю відповідають меті і завданням роботи.

Вищенаведене дає можливість вважати, що дисертація виконана на достатньому методичному рівні, а сформульовані в ній положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими.

Аналіз публікацій автора за темою дисертації. Положення дисертації достатньо повно викладені в наукових публікаціях та обговорені на наукових форумах. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 друкованих робіт, з них 6 публікацій в спеціалізованих виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті у моноавторстві, 6 в виступах на конгресах і науково-практичних конференціях, що дозволяє зробити висновок про достатнє висвітлення матеріалів дисертаційної роботи в наукових виданнях та її обговорення на наукових форумах.

Дисертаційна робота Желєзнікової М.О. «Оптимізація діагностики та лікування дисфункції ниркового трансплантату у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з поліомавірусною інфекцією» є закінченою науковою працею з конкретно сформульованими метою й завданнями, методологічним обґрунтуванням їх рішень, логічною побудовою обговорення результатів власних спостережень, висновків, які впливають із результатів роботи.

Зауваження та запитання. Дисертаційна робота Желєзнікової Марини Олександрівни виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України (науковий керівник професор, доктор медичних наук, Андон'єва Н. М., професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза) на високому методичному рівні.

Дисертаційна робота написана українською мовою, зустрічаються лише поодинокі орфографічні помилки та стилістичні недоліки, проте це ніяк не впливає на вагомість представлених даних. Суттєвих зауважень стосовно наукової і практичної цінності дисертаційної роботи немає.

При аналізі роботи виникли деякі **зауваження**, які не є принциповими і не зменшують позитивну загальну оцінку дисертації:

1. У рецензованій дисертаційній роботі є окремі стилістичні погрішності, зокрема в перекладі на англійську мову анотації роботи.
2. Інформація, яка представлена на деяких рисунках, зокрема на рис. 2.2 доцільно надати в тексті не концентруючи на ній увагу.
3. Деякі таблиці, зокрема 5.1. перевантажені даними, що ускладнює їх сприйняття та аналіз.

При рецензуванні виникли такі **запитання**:

1. Як можна пояснити, що зниження дози циклоспорину в 2,5 рази при конверсії з мікофенолатів на еверолімус сприяло елімінації ВК-поліомавірусів з крові та сечі пацієнтів та чи не збільшить ризик відторгнення трансплантату зменшення дози інгібітора кальциневрину?

2. Чи доцільне використання в рутинній клінічній практиці скринінгу на безсимптомний перебіг або визначення імунної відповіді щодо поліомавірусної інфекції з використання імуноферментного аналізу до проведення трансплантації нирки?
3. Чи спостерігались інфекційні ускладнення після трансплантації нирки викликані іншими збудниками та як вони корелювали з поліомавірусною інфекцією?

Наведені зауваження та дискусійні запитання не знижують наукової новизни і цінності висновків, отриманих автором у результаті проведеного дослідження.

Висновок: Дисертаційна робота Железнікової Марини Олександрівни, «Оптимізація діагностики та лікування дисфункції ниркового трансплантату у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з поліомавірусною інфекцією», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14. 01. 37 – нефрологія є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати. За актуальністю, новизною, обсягом проведених досліджень, науковим та практичним значенням вона повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затверженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 та №656 від 19.08.2015 р., що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктор медичних наук, професор

О. В. Більченко

