

## ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професорки Дудар Ірини Олексіївни на дисертаційну роботу Железнікової Марини Олександрівни «ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ З ПОЛІОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14. 01. 37 – нефрологія у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Актуальність питання.** Алотрансплантація нирки у наш час є важливим методом нирково-замісної терапії, яку застосовують для лікування хронічної хвороби нирок V стадії. Кількість пацієнтів, які потребують проведення ниркової замісної терапії підвищується з кожним роком, що представляє не тільки медичну, але й економічну та соціальну проблеми. Однак прогрес у трансплантології, супроводжується виникненням та необхідністю вирішення нових проблем - продовження виживання трансплантованої нирки (профілактика нефросклерозу унаслідок хронічного нефротоксичного ефекту інгібіторів кальциневрину та/або відторгнення трансплантату, а також рецидив основного захворювання *de novo* у трансплантаті) та профілактика ускладнень імуносупресивної терапії. Інтенсивна імуносупресивна терапія вважається одним із основних чинників ризику розвитку інфекційних ускладнень. Протягом першого року після трансплантації серед фатальних ускладнень 35% становлять інфекції, при цьому віруси є причиною не менше 50% усіх інфекцій у реципієнтів ниркового трансплантату, серед яких можна виокремити ВК та JC поліомавіруси (ПВ), поширеність яких виросли після використанням такролімусу та мікофенолатів . Однак, вважається, що важливим є не тільки наявність імуносупресії, але і її інтенсивність.

Не дивлячись на велику кількість робіт присвячених ПВ, залишається багато відкритих питань, а саме частота, періоди дослідження, зв'язок розвитку поліомавірусної інфекції з дисфункцією трансплантату, вдосконалення ефективності лікування дисфункції трансплантату внаслідок поліомавірусної інфекції.

**2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами наукових досліджень.** 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. Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз сучасної літератури за темою роботи, проведено відбір та обстеження тематичних хворих, статистична обробка даних.

Здобувач проводила аналіз наукової літератури за проблемою, патентно-інформаційний пошук, приймала участь у проведенні відбору та формуванні груп пацієнтів, клінічному обстеженні хворих, з подальшою інтерпретацією отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я.

**3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Дисертаційна робота ЖЕЛЄЗНИКОВОЇ МАРИНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ виконана на достатньому клінічному та лабораторному матеріалі, було обстежено 97 хворих з хронічною хворобою нирок V ст., яким проведено трансплантацію нирки. Пацієнти були поділені на такі групи: основна група – реципієнти трансплантату нирки, у яких виявлена поліомавірусна інфекція –  $n=31$ , яка поділялась на I підгрупу- пацієнти з персистуючою ВК-вірусемією та вірусурією ( $n=12$ ) та II підгрупу- пацієнти з JC-ПВ та ізольованою ВК-вірусемією або вірусурією ( $n=19$ ); група порівняння – реципієнти трансплантату нирки, у яких не виявлена поліомавірусна інфекція ( $n=66$ ).

Поставлені завдання розв'язано із залученням сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження та за допомогою сучасних статистичних підходів на основі принципів доказової медицини, відповідно меті дисертації.

Здійснений старанний клінічний науковий аналіз отриманих результатів та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках, що дає підстави вважати, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументовані.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети і завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо. Висновки відповідають меті та задачам та є істотними як з наукової, так і практичної точки зору.

**4. Наукова новизна роботи не викликає сумніву.** Уперше у 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.

Вперше вивчена частота та хронологія активізації ВК та JC поліомавірусів 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, а саме негативний вплив ВК- поліомавірусу на функціональний стан трансплантованої нирки, в той час, як JC поліомавірус достовірно не впливає на функцію ниркового трансплантату, хоча активно виявляється у крові та сечі протягом першого року після трансплантації.

Удосконалено диференціальну діагностику дисфункції трансплантату нирки шляхом визначення ВК- поліомавірусу у крові та сечі.

Встановлено, що мінімізація доз імуносупресивних препаратів є ефективною стратегією лікування дисфункції трансплантату, що спричинена поліомавірусною інфекцією, проведено порівняння між двома різними схемами імуносупресивної терапії. Визначено, 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.

**5. Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати доповнюють дані про етіологічні фактори порушення функції трансплантату нирки, дозволяють лікарю-нефрологу підвищити рівень діагностики після трансплантаційних опортуністичних вірусних інфекцій та покращити ефективність лікування пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантату.

Обгрунтовано доцільність рутинного визначення ВК поліомавірусу у крові та сечі у ранній післятрансплантаційний період у хворих з нормальною функцією трансплантату нирки для своєчасної корекції імуносупресивної терапії з метою попередження розвитку поліомавірусної нефропатії.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу таких лікувальних закладів: 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.

**6. Структура та обсяг дисертації.** 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. Робота проілюстрована 39 таблицями та 49 рисунками.

Вступ структурований згідно вимог МОН. Здобувачка висвітлює актуальність дослідження, новизну отриманих результатів та їх практичну значущість, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, які відповідають назві дисертаційної роботи.

Розділ 1. Літературний огляд містить аналіз основних наукових праць в обраному науковому напрямку, написаний з посиланням на літературні джерела переважно останніх 5 років. У якості зауваження до розділу слід зазначити, що не дивлячись на сучасний та скрупульозний виклад літератури у огляді відсутній критично-аналітичний погляд на невідомі та суперечливі факти, які б обґрунтовували правильність вибраного напрямку дослідження. Розділ містить деякі стилістичні огріхи.

Розділ 2 присвячено опису клінічного матеріалу та методам, які використовувала здобувачка в ході дослідження. Матеріали та методи дослідження викладені на 10 сторінках.

Чітко описані методи обстеження хворих лікування відповідно до протоколів лікування, що затверджені МОЗ України.

Розділ 3. Розділ присвячений вивченню частоти ВК та JC поліомавірусної інфекції та її вплив на функціональний стан нирок : частота та хронологія розвитку ВК та JC-ПВ інфекції протягом першого року після трансплантації нирки, вплив ПВ на функціональний стан трансплантату нирки, особливості лабораторних показників у реципієнтів ниркового трансплантату в залежності від типу імуносупресивної терапії, особливості лабораторних показників у реципієнтів ниркового трансплантату в залежності від типу супутнього захворювання.

Розділ 4. Клініко-лабораторні та імунологічні особливості у реципієнтів ниркового трансплантату з поліомавірусної інфекцією та обґрунтування терапевтичних стратегій.

Розділ 5. Присвячений корекцію схем імуносупресивної терапії у пацієнтів з персистуючою ВК-поліомавірусною інфекцією та вплив на клініко-лабораторні та імунологічні показники у пацієнтів ниркового трансплантату.

**7. Повнота викладу основних наукових положень висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, зокрема 6 статей у провідних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті у моноавторстві та 6 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

В опублікованих працях висвітлені усі отримані результати, матеріали даної наукової роботи докладно були обговорені на наукових форумах спеціалістів внутрішньої медицини та нефрології різного рівня.

**8. Запитання та зауваження щодо змісту дисертації.** Дисертація написана у відповідності до вимог МОН України, суттєвих зауважень, які б вплинули на цінність роботи немає. У процесі дискусії бажано було б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи спостерігалися випадки погіршення функції нирок після корекції (зменшення) імуносупресивної терапії.

2. Чи вважаєте ви доцільним в подальшому (через 12 місяців) діагностику паліомавірусної інфекції.

3. Чи доцільно відновлювати схему імунодепресивної терапії після елімінації вірусу.

4. Чи відомі Вам рекомендації, щодо застосування антивірусних препаратів і чи є доцільним їх призначення.

5. Чи вважаєте ви необхідним робити пункційну біопсію трансплантата.

**Зауваження:**

1. В роботі є окремі стилістичні огріхи, деякі русизми, які не зменшують позитивного враження від роботи та не впливають на суть роботи.
2. Я важаю, що було б доцільно більш детально зупинитися на негативних наслідках зміни імунодепресивної терапії.
3. Основою діагностики дисфункції трансплантату є патоморфологічне дослідження, саме тому на майбутнє хочеться побажати більш широко впроваджувати цей метод діагностики причини дисфункції трансплантату.

Вказані зауваження не носять принциповий характер і не знижують наукову та практичну значимість роботи.

**ВИСНОВОК:** Дисертаційна робота Желєзнікової 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 відділу еферентних технологій  
ДУ «Інститут нефрології НАМН України»  
д.мед.н., професор

Підпис *І.О. Дудар*  
Затверджую  
Учений секретар



*І.О. Дудар*