

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

совета по защите диссертаций Д 03.03.01 при ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» по диссертации Короткова Сергея Владимировича «Иммунотолерантность и иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Специальность и отрасль науки, по которой присуждается учёная степень

Диссертация С.В. Короткова по актуальности, содержанию, основным полученным результатам, их новизне, теоретической и практической значимости представляет законченную, самостоятельно выполненную квалификационную работу, соответствующую отрасли медицинские науки, специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой её значимости

Научная значимость результатов диссертации заключается в разработке новой стратегии иммуносупрессивной терапии (ИСТ), основанной на локальном и системном применении мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и персонализированном подходе к назначению иммуносупрессии при трансплантации печени (ТП). Впервые доказана эффективность и безопасность локального внутрипортального (20×10^6 кл.) и системного внутривенного (2×10^6 кл./кг) применения МСК при ТП. Определены как факторы риска развития острого почечного повреждения (ОПП): интраоперационная кровопотеря и тяжесть цирроза печени. Впервые установлены закономерности перераспределения субпопуляций иммунокомпетентных клеток и формирования толерогенного иммунофенотипа при использовании МСК. Предложены новые биомаркеры иммунологической толерантности: экспрессия гена ИЛ-4 более 0,5 AU и абсолютное количество CD3+CD8+TEMRA-клеток менее $0,1882 \times 10^9$ /л. Доказан долгосрочный иммуномодулирующий эффект МСК, характеризующийся снижением частоты отторжения трансплантата, уменьшением образования de novo анти-HLA антител и снижением частоты развития хронической болезни почек в 3 раза на фоне редукции дозы такролимуса. Практическая значимость работы определяется разработкой и внедрением методов клеточной терапии при ТП. Экономическая эффективность обусловлена сокращением продолжительности стационарного лечения пациентов после ТП, уменьшением затрат на иммуносупрессивную терапию, на лечение кризов отторжения и хронической болезни почек. Социальная значимость состоит в улучшении качества жизни пациентов.

Формулировка конкретных научных результатов (с указанием их новизны и практической значимости), за которые присуждена учёная степень

Ходатайствовать перед Президиумом ВАК Республики Беларусь о присуждении учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы Короткову С.В. за новые, научно обоснованные полученные результаты, включающие:

- установление закономерностей формирования толерантного иммунофенотипа при использовании МСК у реципиентов печёночного трансплантата, характеризующихся перераспределением иммунокомпетентных клеток периферической крови с активацией супрессорного звена иммунитета (регуляторных Т- и В-лимфоцитов, В1а-клеток) при одновременном подавлении субпопуляций с эффекторными свойствами (CD3+CD4+TEM-лимфоцитов, ЕК-клеток, МЗВ-клеток);

- научное обоснование, разработку и внедрение дифференцированной стратегии ИСТ с применением МСК, включающей: метод индукции иммуносупрессии с использованием комбинированного локального и системного введения МСК у пациентов группы риска развития ОПП; метод ИСТ при развитии периоперационного ОПП; метод иммуносупрессивной терапии при развитии такролимус-индуцированного ОПП, обеспечивающих ускоренное восстановление почечной функции за счёт отсроченного назначения и минимизации дозы ингибиторов кальциневрина без увеличения риска развития отторжения трансплантата;

- определение показаний к проведению клеточной терапии МСК у реципиентов печёночного трансплантата на основании анализа периоперационных факторов риска развития ОПП с установлением пороговых значений для интраоперационной кровопотери (1200 мл и более) и тяжести цирроза печени (10 баллов и более по шкале Child–Pugh);

- доказательство безопасности и эффективности методов локального (внутрипортального интраоперационного) и системного (внутривенного) применения МСК при ТП;

- доказательство долгосрочного иммуномодулирующего эффекта при применении МСК в раннем послеоперационном периоде, проявляющегося снижением частоты иммунологической дисфункции трансплантата в 1,8 раза, уменьшением образования de novo анти-HLA антител в 4 раза, возможностью безопасной минимизации дозы ингибиторов кальциневрина на 25% и снижением частоты развития хронической болезни почек в 3 раза;

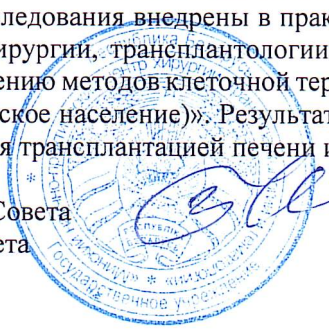
- установление новых биомаркеров иммунологической толерантности (экспрессия гена ИЛ-4 более 0,5 AU и абсолютное количество CD3+CD8+TEMRA-лимфоцитов менее $0,1882 \times 10^9$ /л), позволяющих проводить неинвазивную диагностику хронического отторжения трансплантата и выявлять его субклинические формы на ранних этапах.

Полученные результаты в совокупности вносят существенный вклад в решение важной научно-практической проблемы трансплантологии – совершенствование иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени с минимизацией нефротоксичности и формированием иммунологической толерантности.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты исследования внедрены в практическую работу и образовательный процесс ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Утверждены Минздравом Республики Беларусь 3 инструкции по применению методов клеточной терапии при ТП и дополнения в клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)». Результаты исследования рекомендуется использовать в трансплантационных центрах, занимающихся трансплантацией печени и в образовательных программах по трансплантологии.

Председатель Совета
Секретарь Совета



А.Л. Усс
И.А. Искров