

ОТЗЫВ

**На автореферат диссертации Безвуляк Екатерины Игоревны на тему
«Клинико-лабораторная оценка методов терапевтического
лекарственного мониторинга иммуносупрессивной терапии у
пациентов после трансплантации сердца»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика**

Когорта пациентов, перенесших трансплантацию сердца увеличивается в практике кардиолога с каждым годом, что связано в первую очередь с увеличением лиц, нуждающихся в этом виде высокотехнологичной помощи, сталкивающихся с декомпенсацией сердечной недостаточности, во-вторых с развитием медицинских возможностей выполнения трансплантации сердца, в-третьих с увеличением продолжительности жизни лиц после пересадки сердца и соответственно накоплением общей популяции таких пациентов. В связи с этим, крайне актуальным становится совершенствование этапа посттрансплантационного наблюдения пациентов с сердечным трансплантатом.

Одним из факторов, определяющих прогноз и качество жизни у этой группы пациентов, является правильно подобранная и контролируемая иммуносупрессивная терапия. С целью профилактики острого и хронического отторжения трансплантата пациентам после пересадки сердца пожизненно назначаются различные комбинации иммуносупрессивных препаратов.

Среди существующих лекарственных средств, рекомендуемых к применению у представленной категории пациентов, особое место занимают ингибиторы пролиферативного сигнала, а именно эверолимус. Данный препарат некоторое время уже использовался у пациентов с трансплантированной печенью и почками. Недавно эверолимус начал

применяться для поддерживающей иммуносупрессивной терапии у реципиентов сердечного трансплантата. Этому способствовали ряд положительных отличительных качеств препарата, среди которых антионкогенное действие, противовирусная активность и благоприятный прогноз по сосудистому ремоделированию трансплантата. Практическое применение препарата сопряжено со сложностью дозирования препарата, т. к. он входит в группу препаратов с узким терапевтическим индексом. Небольшие изменения в режиме дозирования, наличие сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими препаратами способствуют формированию нецелевых концентраций в крови больного. Подобная ситуация крайне опасна для пациентов, т. к. может закончиться развитием жизнеугрожающих состояний, т. к. отторжение трансплантата, дозозависимые проявления токсичности препарата.

Таким образом, можно твердо утверждать, что в настоящее время оптимизация подхода к контролю за терапией эверолимусом у представленной группы больных необходима, а работа Безвуляк Екатерины Игоревны является актуальной.

Научная новизна представленного в автореферате исследования обусловлена тем, что в нем продемонстрирована возможность профилактики развития острого и хронического клеточного отторжения пересаженного сердца у реципиентов путем повышения эффективности лечения эверолимусом. В процессе оценки смещения измерений, полученных разными лабораторными методами, впервые показано, что получение концентрации эверолимуса на уровне нижней границы терапевтического интервала, измеренной иммунохимическим методом, приводит к принятию неправильного клинического решения, а именно сохранению используемой дозировки. В то время, как хроматографический метод демонстрирует в этом же образце концентрацию препарата ниже порогового уровня, требующую назначения более высокой дозировки. Кроме того, в исследовании впервые показано влияние этого фактора в

длительном промежутке времени (4 года). Внедрение хроматографического метода для проведения измерения концентрации эверолимуса в крови больных с пересаженным сердцем привело к снижению рисков острого отторжения в 4.8 раз по сравнению с ВЭЖХ-МС/МС. Подобная тенденция впервые показана и в отношении хронического отторжения. Таким образом, было впервые отражено, что завышение результатов, полученных иммунохимическим анализатором, приводит к повышению рисков острого и хронического отторжения, что является одним из лимитирующих факторов выживаемости больных с пересаженным сердцем.

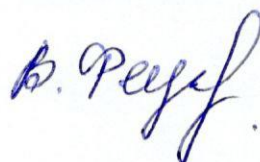
Представленные результаты имеют существенное практическое значение для организации лабораторного контроля у пациентов с трансплантированным сердцем с вытекающей практической рекомендацией выполнения измерения эверолимуса у таких пациентов методом ВЭЖХ-МС/МС.

Полученные данные в работе полно описаны и качественно проиллюстрированы. Структура работы логично выстроена с подробным описанием, как лабораторного, так и клинического этапа исследования. Задачи, выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели.

Изучив содержание автореферат диссертации Безвуляк Е.И. можно сделать вывод, что диссертационное исследование выполнено и оформлено, как законченная научно-квалификационная работа, в которой решена важная научно-практическая задача совершенствования лабораторного контроля фармакотерапии у пациентов после пересадки сердца, существенным результатом которого является профилактика развития острого и хронического клеточного отторжения сердечного трансплантата, что в свою очередь повышает выживаемость больных. Работа обладает научной новизной, теоретической значимостью и практической ценностью, что позволяет сделать заключение о ее соответствии требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2019 № 842, а автор работы – Безвуляк Е.И, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент



Федорев В.Н.

«27» мая 2024г.

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2
Телефон: +7 (921) 323-72-91
e-mail: victor.fedorets@gmail.com

Подпись д.м.н. доцента Федорца Виктора Николаевич удостоверяю:



«24» _____ 05 _____ 2024г.