

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук Шаршаткина Алексея Вячеславовича на диссертацию Артёмова Дмитрия Владимировича на тему «Селективная сорбция цитокинов у пациентов старших возрастных групп после трансплантации почки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Актуальность темы.**

Диссертационная работа Артёмова Дмитрия Владимировича «Селективная сорбция цитокинов у пациентов старших возрастных групп после трансплантации почки» посвящена актуальной научной проблеме – изучению эффективности применения селективной сорбции цитокинов для снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата у пациентов старших возрастных групп и внедрение метода в клиническую практику.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является широко распространенным заболеванием. Известно, что при развитии ХБП риск смерти многократно возрастает вне зависимости от ее причины. Пациенты с ХБП 5 стадии, т.е. практически полностью утратившие функцию почек, нуждаются в ее замещении. Современные методы заместительной почечной терапии, неспособные в полной мере протезировать утраченную функцию почек, тем не менее обеспечивают приемлемое качество и продолжительность жизни. При этом оптимальным методом заместительной почечной терапии является трансплантация почки, которая обеспечивает наилучшие результаты лечения.

Несмотря на все достижения современной трансплантологии и фармакологии, срок функционирования ограничен. При этом утрата функции почек является независимым фактором риска смерти. Таким образом, продление периода функциональной состоятельности почечного трансплантата остается актуальной проблемой современной медицины.

Наиболее остро эта проблема стоит у пациентов старших возрастных групп. Во-первых, эти пациенты изначально имеют неблагоприятный коморбидный фон.

Во-вторых, в соответствии с современными руководящими принципами, пациенты старших возрастных групп, как правило, получают почки от «возрастных» доноров, доноров с небьющимся сердцем и т.д., т.е. от субоптимальных доноров. Такие трансплантаты в значительно большей мере подвержены тяжелому ишемическому и реперфузионному повреждению, которое существенно снижает срок функционирования почечного трансплантата.

Тяжесть развивающихся реакций во многом определяет судьбу и трансплантата, и реципиента в долгосрочной перспективе. На протяжении практически всей истории трансплантологии не прекращались поиски способов продлить срок функционирования трансплантата. Это привело к эволюции способов холодной консервации донорских почек, появлению и развитию методов машинной перфузии.

Цитокины являются важными регуляторами развивающихся в трансплантате в ранние сроки послеоперационного периода реакций. Изменения в трансплантате в раннем послеоперационном периоде могут иметь как необратимый, так и обратимый характер. Патологические процессы, инициированные ишемией и последующей реперфузией, способны отягощать повреждение почечного трансплантата и ухудшать его функцию в раннем послеоперационном периоде. А поскольку, это сопровождается уменьшением массы функционирующих нефронов, тяжелое ишемическое и реперфузионное повреждение, а также его последствия, уменьшают срок функционирования трансплантированной почки. Одним из перспективных способов редукции системного ответа, сопровождающегося массивной продукцией цитокинов, является селективная сорбция цитокинов. Потенциально, этот метод может способствовать уменьшению тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата и продлить срок его функционирования. Однако работы, анализирующие эффективность этого метода у пациентов старших возрастных групп, в настоящее время отсутствуют. При этом именно у данной группы пациентов проблема улучшения результатов трансплантации стоит наиболее остро. Это определяет важность и актуальность настоящего исследования.

Автор поставил перед собой цель изучить потенциал селективной сорбции цитокинов в снижении тяжести ишемического и реперфузионного повреждения по-

чечного трансплантата у пациентов старших возрастных групп. Для достижения поставленной цели автором были изучены особенности цитокинового профиля и морфофункционального состояния мононуклеаров периферической крови в пациентах ХБП до трансплантации почки. В ходе сравнительного анализа было проанализировано влияние селективной сорбции цитокинов на цитокиновый профиль в раннем послеоперационном периоде, а также на изменения морфометрических и электрокинетических показателей функционального состояния мононуклеаров. Кроме этого автор проанализировал влияние селективной сорбции цитокинов на выраженность трансплантационной нефропатии, частоту и тяжесть кризов отторжения трансплантата на основе данных протокольных биопсий и биопсий по требованию в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автор убедительно доказал, что пациентам старших возрастных групп с ХБП 5Д стадии свойственны качественные и количественные изменения морфометрических и электрокинетических показателей морфофункционального состояния мононуклеаров периферической крови, а также цитокинового профиля, которые можно охарактеризовать как хроническая воспалительная реакция на фоне нарушений клеточного звена иммунитета. При этом применение селективной сорбции цитокинов способствует нормализации цитокинового профиля, популяционного состава лимфоцитов, а также функционального состояния мононуклеаров периферической крови. Это позволяет улучшить функцию трансплантата в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Достоверность и объективность исследования, а также обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обусловлены сравнительным его характером, оптимальным дизайном для достижения поставленной цели, достаточным объемом клинического материала и длительным сроком наблюдения, хорошим качеством статистической обработки.

Результаты работы обладают большой практической ценностью, поскольку позволяют существенно улучшить результаты трансплантации почки в раннем и позднем послеоперационном периоде, что убедительно было доказано соискателем

ученой степени. Разработанный метод селективной сорбции цитокинов внедрен автором в практическую деятельность хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Получен патент «метод коррекции синдрома ишемии/реперфузии у больных старших возрастных групп путем применения селективной сорбции цитокинов» (патент РФ на изобретение № 2494686 от 23.05.2012 г.).

Практическая часть работы выполнена при ключевом участии автора, который вел всех пациентов в раннем послеоперационном периоде, а также амбулаторно наблюдал их в консультативно-диагностическом центре МОНКИ. Статистическая обработка клинического материала, анализ ее результатов и обобщение полученных данных, а также написание всех разделов работы выполнены лично соискателем. Выносимые на защиту научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации соответствуют содержанию исследований.

Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который представлен 207 источниками, из них - 6 отечественных и 201 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 39 рисунками, содержит 3 таблицы.

Во введении автор обосновал актуальность исследования. Обзор литературы в полной мере описывает современное представление о патогенезе и методах коррекции синдрома ишемии-реперфузии при трансплантации почки.

В главе «Материалы и методы» дана полная характеристика исследуемых клинических групп, подробно описаны методы исследований такие, как микроэлектрофорез мононуклеарных клеток, компьютерная морфометрия мононуклеарных клеток и иммуноферментный анализ цитокинов.

Третья глава посвящена особенностям динамики морфофункциональных показателей мононуклеаров периферической крови и профиля цитокинов у реципиентов почечного аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде.

В четвёртой главе показана клиническая эффективность селективной сорбции цитокинов при коррекции синдрома ишемии-реперфузии и реципиентов почечного трансплантата старшей возрастной группы.

Выводы логически вытекают из анализа полученных результатов диссертационного исследования, обоснованы и полностью соответствуют поставленным задачам. Их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации соответствуют существу работы и могут быть применены в практической медицине.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с правилами, иллюстрирована информативными таблицами и рисунками с комментариями к ним. Диссертация изложена правильным, понятным языком.

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, из них 12 работ в рецензируемых научных журналах, 1 учебно-методическое пособие, получен 1 патент на изобретение. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и графиках, опубликованы в рецензируемых изданиях и доложены на крупных российских и зарубежных профильных конференциях.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы, выводам и практически рекомендациям нет. Возникшие вопросы при изучении данной работы относительно погрешностей стилистического характера, не умаляют достоинства исследования и её значимости для развития терапии и нефрологии. Высказанные замечания носят рекомендательный характер, они автором учтены и не влияют на общую оценку диссертационной работы Артёмова Дмитрия Владимировича.

### **Заключение**

Диссертационная работа Артёмова Дмитрия Владимировича на тему: «Селективная сорбция цитокинов у пациентов старших возрастных групп после трансплантации почки», соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от

24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук, заведующий отделением  
пересадки почки и гемодиализа ФГБУ «Федеральный клинический центр  
высоких медицинских технологий» Федерального медико-биологического  
агентства России

\_\_\_ .10.2020 г.

 Шаршаткин Алексей Вячеславович

Подпись доктора медицинских наук Шаршаткина Алексея Вячеславовича

заверяю:



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России

Адрес: 141435, Российская Федерация, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, мкрн. Новогорск, ул. Ивановская, д 15А, корп. 2. Телефон: +7(495) 575-6271, факс: +7(495) 575-60-34, электронная почта: kb@kb119.ru, сайт <https://www.kb119.ru>