

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Шилова Евгения Михайловича 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 избранной темы

За последние 25 лет отмечено значительное нарастание смертности от хронической болезни почек (ХБП). Наилучшим методом лечения ХБП является аллотрансплантация почки, позволяющая полностью заместить почечные функции при высоком качестве жизни. По сравнению с другими методами заместительными почечной терапии трансплантация почки обеспечивает наилучшие результаты лечения, а также полную социальную реабилитацию пациентов. Современные технологии сделали возможным трансплантацию почки и пациентам старших возрастных групп.

Основным барьером увеличения числа трансплантаций является недостаток донорских почек, что привело к пересмотру критериев отбора доноров в сторону их расширения. Почки, полученные от субоптимальных доноров, в большей мере подвержены тяжелому ишемическому и реперфузионному повреждению, которое усугубляет функциональные и структурные нарушения в раннем послеоперационном периоде, сокращает количество функционирующих нефронов и снижает срок функционирования почечного трансплантата. При этом, в соответствии с принципом «old for old», такие почки, как правило, трансплантируются пациентам старших возрастных групп. В связи с этим, проблема снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения у этих пациентов крайне актуальна.

В значительной мере снижению тяжести ишемического и реперфузионного повреждения может удаление циркулирующих факторов, координирующих воспалительный ответ на трансплантат, наиболее важными из которых являются цитокины. В литературе имеются отдельные сообщения об успешном применении после- и даже интраоперационного плазмафереза. Тем не менее, клиническая эффективность этого метода ограничена необходимостью трансфузии больших объемов плазмы крови, а также влиянием на концентрацию лекарственных препаратов в крови. Этим отрицательных сторон лишен метод селективной сорбции цитокинов, который способен эффективно удалить цитокины, а также другие циркулирующие субстанции из кровотока.

Потенциально это может значительно снизить тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата. Однако опыт применения этого метода при трансплантации почки пациентам старших возрастных групп отсутствует, что определило актуальность настоящей работы.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа обобщает результаты лечения 60 пациентов с ХБП 5 ст., рандомизированных в одну из двух групп, а также 15 условно-здоровых добровольцев. Средний срок наблюдения за реципиентами составил  $34,8 \pm 16,1$  месяцев (до 59 месяцев). Основные положения и выводы диссертации обоснованы и хорошо аргументированы.

Сравнительный характер исследования со случайным распределением пациентов в две группы, длительный срок наблюдения в послеоперационном периоде, а также тот факт, что реципиенты двух групп получали парные трансплантаты от одного донора (одна почка трансплантировалась пациенту основной группы, вторая – пациенту группы сравнения), обеспечивают его объективность. Методы анализа, использованные в диссертационной работе, соответствуют требованиям к проведению научных исследований. Статистическая обработка проведена корректно и позволяет обосновать полноценно выводы. Представленный в диссертационной работе материал информативен и достаточен для построения научных выводов и практических рекомендаций.

### **Достоверность и научная новизна исследования**

Впервые: 1) проведена оценка цитокинового профиля и морфофункционального состояния мононуклеарных клеток периферической крови реципиентов почечного аллотрансплантата старших возрастных групп;

2) проведен сравнительный анализ влияния селективной сорбции цитокинов на цитокиновый профиль в раннем послеоперационном периоде;

3) изучены качественные и количественные изменения морфометрических и электрокинетических показателей функционального состояния мононуклеаров периферической крови реципиентов почечного аллотрансплантата старших возрастных групп при стандартной терапии, а также на фоне применения селективной сорбции цитокинов;

4) изучено влияние селективной сорбции цитокинов на тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения у больных старших возрастных групп на основе данных протокольных биопсий и биопсий по требованию, что

позволило разработать и внедрить в клиническую практику 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.).

Научная новизна полученных результатов несомненна. Полученные данные в значительной мере дополняют современные представления о патологических процессах в почечном трансплантате в раннем послеоперационном периоде, а также путях их реализации. Работа может быть основой для последующих научных исследований в данном направлении.

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом материала, длительным сроком наблюдения, корректным применением методов статистического анализа. Результаты работы изложены в авторитетных научных изданиях, доложены на конференциях профессиональных сообществ России и Европы.

#### **Практическая значимость полученных результатов исследования**

В результате изучения цитокинового профиля и морфофункционального состояния мононуклеаров периферической крови у реципиентов почечного трансплантата старших возрастных групп в раннем послеоперационном периоде были определены основные патогенетические звенья, доступные для специфической терапии.

Это позволило разработать и внедрить в клиническую практику 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.).

Сравнительный анализ влияния селективной сорбции цитокинов у пациентов старших возрастных групп позволил продемонстрировать его безопасность и эффективность. Данный метод позволил улучшить функциональное состояние почечного трансплантата как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде.

Результаты диссертационной работы внедрены автором в практическую деятельность работы хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

#### **Оценка содержания работы**

Диссертация Артёмова Дмитрия Владимировича изложена на 143 страницах печатного текста. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 207

литературных источников, из них - 6 отечественных и 201 – иностранных авторов.

В «обзоре литературы» описан патогенез ишемического и реперфузионного повреждения, подробно раскрыта роль активных форм кислорода, клеток иммунной системы, а также различных циркулирующих факторов: цитокинов, компонентов системы комплемента и др. Приведены современные данные по различным методам профилактики и лечения ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, применяемые как на донорском этапе, так и на этапах консервации донорской почки. Описан опыт применения плазмафереза для снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата, а также обоснована потенциальная возможность применения с этой целью селективной сорбции цитокинов.

В разделе «материалы и методы» автор представлен дизайн исследования и принцип формирования групп. Подробно представлены характеристики выборки пациентов, операция трансплантации почки, протокол иммуносупрессивной терапии. Кроме этого приведено описание лабораторных методов обследования, в том числе – определение концентрации цитокинов, оценки электрофоретической подвижности и морфофункционального состояния мононуклеарных клеток периферической крови. Представлена схема и подробно описана методика селективной сорбции цитокинов. Заканчивается раздел подробным описанием использованных методов статистической обработки данных.

В третьей главе автор привел результаты исследования цитокинового профиля у больных старшей возрастной группы с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих лечение диализом, а также у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Кроме этого изучены особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и морфофункционального состояния мононуклеаров периферической крови.

В четвертой главе приведены результаты сравнительного анализа клинических результатов применения селективной сорбции цитокинов в раннем и отделенном послеоперационном периоде.

В разделе «заключение» объективно и лаконично обобщены результаты работы.

Работа иллюстрирована 39 наглядными рисунками, содержит 3 информативные таблицы.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы закономерно следуют из полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования.

В работе встречаются единичные опечатки и стилистические погрешности. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### Заключение

Диссертационная работа Артёмова Дмитрий Владимировича на тему: «Селективная сорбция цитокинов у пациентов старших возрастных групп после трансплантации почки», является научно-квалифицированной работой, в которой показаны пути решения важной научной задачи - коррекции синдрома ишемии-реперфузии у пациентов старших возрастных групп после трансплантации почки, что 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,

доктором медицинских наук, профессор

профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_ .2020 г.



Шилов Евгений Михайлович



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон: +7(499)248-05-53,

электронная почта: rektorat@sechenov.ru, Сайт: <https://www.sechenov.ru>