

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Рагимова Алигейдара Агаалекпер оглы на диссертацию В.А. Гуляева на тему «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24. - Трансплантология и искусственные органы.

Актуальность проблемы. Очень немного найдётся областей медицины, которые за короткий промежуток времени получили столь широкое и успешное развитие как трансплантация печени. И как каждое успешное начинание - это привело к значительному увеличению операций, которое очень скоро столкнулось с острым дефицитом органов. Несмотря на некоторый рост, количество доступных органов существенно ограничивает выполнение операций и увеличивает летальность в листе ожидания до 57,4% (Готье С.В.- 1996). Использование маргинальных, субоптимальных доноров в некоторых трансплантационных центрах мира позволило значительно увеличить число таких операций и снизить смертность в листе ожидания (Sejas N. G.- 2013). Но это повышает количество нефункционирующих или плохо функционирующих трансплантатов и, как следствие, - увеличение осложнений и летальности в послеоперационном периоде среди реципиентов (Avolio A.W.-1999). Совершенствование медицинской техники и технологий, появление новых фармпрепаратов в какой-то мере облегчили задачи трансплантологов, но многие вопросы, связанные с влиянием повреждающих факторов на только что пересаженный орган нуждаются в пересмотре и более пристальном изучении. Факторы риска донора, реципиента, интраоперационные показатели (время холодовой и тепловой ишемии, кровопотеря во время операции), этиология заболевания печени и особенно сочетание нескольких факторов совсем не исследовано или изучено не достаточно. Снижение факторов риска доноров, адекватный подбор пары донор – реципиент, совершенствование хирургических приёмов при изъятии органа, подготовка к имплантации, несомненно, увеличивают потенциал восстановления пересаженного органа. Исходя из этого, избранная тема диссертационной работы В.А. Гуляева, целью которой является повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии подготовки донора, оценки качества органа, улучшения оперативной техники к подготовке органа к имплантации, должна снизить число осложнений и в целом улучшить результаты трансплантации печени для реципиентов, получивших орган от маргинальных доноров, является необходимой и актуальной.

Научная новизна. На основании обобщения опыта трансплантации печени 231 реципиенту с заболеваниями печени в терминальной стадии, источником органов которых стали 239 доноров, оптимизирована инфузионная терапия и дифференцирована хирургическая тактика в зависимости от состояния гемодинамических показателей донора. Разработана комплексная оценка качества донорской печени, анатомические ориентиры и пути получения органов в зависимости от особенностей кровоснабжения. Достаточно подробно представлена анатомия кровоснабжения гепатопанкреатодуоденальной области. Обоснована целесообразность и клинически доказана эффективность применения алгоритма последовательности хирургических манипуляций, которые снижают время тепловой и холодовой ишемии, минимизируют хирургические ошибки при неконтролируемой остановки сердечно-лёгочной активности и получения печени с поджелудочной железой, кровоснабжение которых тесно связано друг с другом. Изложена оригинальная методика экстракорпоральных реконструктивных операций на артериях печени с гидравлическим пульсовым контролем, которая позволяет проверять

качество сосудистого анастомоза и устранять все недостатки до имплантации органа. Разработан новый способ получения клеточного компонента крови от донора органов. На основании изучения лабораторных, клинических и морфологических показателей, реперфузионных повреждений, восстановления желчевыделительной и синтетической функции трансплантата печени определены факторы, которые способствуют увеличению ресурсов восстановления паренхимы печени. Клинически доказана эффективность снижения, время холодной ишемии, агепатического периода, кровопотери во время операции. Они являются основными факторами расширяющие возможности использование органов от маргинальных доноров. Представлены факторы риска реципиента, позволяющие прогнозировать развитие гнойных послеоперационных осложнений.

Практическая значимость работы. Разработанный автором алгоритм мероприятий, включающий коррекцию гемодинамики и систему гомеостаза у потенциальных доноров, оценку качества органа, оптимизацию хирургической техники с учётом состояния донора и вариационной анатомии сосудов, сокращения времени тепловой ишемии и холодной консервации во время хирургического пособия при изъятии печени, выполнение реконструктивных операций на артериях перед имплантацией, так же как и использование клеточного компонента крови органных доноров при трансплантации, снижающий сенсбилизацию реципиента и повышающий потенциал восстановления пересаженного органа, дифференцированный подхода при подборе пары «донор–реципиент», способствует увеличению донорского пула, улучшению качества трансплантата и повышению эффективности трансплантации печени.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 296 страницах и состоит из введения, 7 глав отражающих собственные исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Библиографический список содержит 36 отечественных и 327 зарубежных авторов. Диссертация проиллюстрирована 65 рисунками и 35 таблицами.

Во введении изложены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту. Цель работы – повысить эффективность трансплантации печени путём совершенствования технологии подготовки донора, оценки качества органа, улучшения оперативной техники и подготовки органа к имплантации, для достижения которой поставлены 8 задач. Они изложены четко, лаконично.

В 1 главе (обзор литературы), на основании критического анализа литературных источников по избранной теме намечены пути наиболее рационального их решения.

В главе 2 - материал и методы исследования, дана общая характеристика реципиентов и донорского пула, который использовался в качестве источника получения донорских органов и подробно изложены методики исследований и статистическая обработка материала.

Глава 3 посвящена общим и частным вопросам оценки донора, подготовки к операции, контроля качества органа, включая и морфологические исследования. Автор представил убедительные доказательства в необходимости новых хирургических подходов в условиях использования органов от маргинальных доноров, которые становятся основным источником обеспечения реципиентов. Изложенные методические приёмы, которые обеспечивали снижения времени тепловой и холодной ишемии, были успешно использованы при получении органов от донора после остановки сердечно-лёгочной активности, при разделении печени на два трансплантата, при изъятии печени и

поджелудочной железы и даже целого комплекса, состоящего из органов брюшной полости. На большом количестве примеров автор убедительно показал разные варианты кровоснабжения гепатопанкреато-дуоденальной области, анатомические ориентиры, способствующие их выявлению и особенности хирургических манипуляций при получении органов при каждом варианте, который позволяет избежать хирургических ошибок, снизить время тепловой и холодовой ишемии и, несомненно, увеличить количество функционально полноценных донорских органов. Глава хорошо иллюстрирована схемами, рисунками и фотографиями.

В 4 главе изложен сравнительный анализ результатов, полученных после проведения холодовой консервации классическим и модифицированным способом. Последний оказался более простым и эффективным и наиболее приемлем для маргинальных доноров. Описана техника оперативных вмешательств при изъятии донорских органов после проведения холодовой перфузии на бескровном операционном поле. С целью обеспечения препаратами крови реципиента во время проведения трансплантации печени автором разработана методика получения клеточных компонентов крови от доноров с бьющимся сердцем. В отличие от методики получения трупной крови С.С. Юдина, получение компонентов крови выполняется во время изъятия органов, кровь не претерпевает тех изменений, которые имеют место после биологической смерти донора и соответствует стандартам крови кадровых доноров. Полученный клеточный компонент крови от мультиорганных доноров (КККО) - это новая гемотрансфузионная среда, которая отличается от трупной крови предложенной С.С.Юдиным, которую нельзя считать трупной - как по способу её получения (кровь получают от донора только при бьющемся сердце и в ней отсутствуют изменения связанные с биологической смертью) так и по способу её использования (КККО использует только для реципиентов, которым выполняется трансплантация органа этого же донора). Известно, что при пересадке любого органа в русло реципиента попадают клетки крови независимо от качества отмывки консервирующим раствором. Именно эти клетки формируют развитие смешанного химеризма и толерантность, которая у реципиентов печени достигает до 20-25 %, возможно, за счёт большего объема пересаженного органа или большего количество клеток- «пассажиры», которые попадают в кровоток хозяина после пересадки. Сравнительное исследования КККО показали соответствие её препаратам крови суточной давности, полученной от кадровых доноров, но от которой её отличает ряд бесспорных преимуществ, она лишена «балластных» примесей, получена от одного донора в достаточном объёме, и не вызывая сенсibilизации, обладает значительным иммуномодулирующим потенциалом, так как не образует дополнительных эпитопов, которые могли бы повлиять на острое или хроническое отторжение трансплантата. В далёкие 50-е годы Милан Гашек в Чехословакии доказал в эксперименте, что во время эмбрионального парабиоза двух видов животных утрачивается способность вырабатывать антигены друг против друга при взаимной иммунизации их клетками крови. В.П. Демихов - гений трансплантологии, в своих известных на весь мир экспериментальных исследованиях, также использовал во время операции системы перекрестного кровообращения донора и реципиента, а также часто использовал кровь донора органа для гемотрансфузии и добивался продолжительной функции трансплантатов. Не предавая должного внимания этим эпизодам в своих операциях, он предвосхитил существующие нового направления в клинической трансплантологии «доноро- специфические гемотрансфузии», которые широко используются в мире , так как представляют единственную возможность избежать отторжения, особенно у высоко сенсibilизированных реципиентов. Если учесть тот факт, что использование препаратов крови, полученных от кадровых доноров, вовсе не гарантирует безопасность реципиента от трансмиссивных инфекций, так как они легко передаётся через сам орган или «клетки-пассажиры» вместе с пересаженным органом, то инфузия клеточного

компонента крови органных доноров может стать методом выбора, и улучшить результаты пересадки и других органов за счёт имеющегося спектра компонентов крови. Стволовые и гемопоэтические клетки уже признаны основными иммуномодуляторами в клинике и в эксперименте, эритроциты, лимфоциты и даже тромбоциты донора органов способны снизить напряжённость в иммунной системе реципиента за счёт многочисленных механизмов как самих клеток, так за счёт взаимодействия с клетками реципиента и донора, выполняя вспомогательную ко-стимулирующую функцию. Для сенсibilизированных реципиентов, например у повторнородящих женщин или после повторной операции трансфузия КККДО может стать методом выбора, так как позволит снизить количество отторжений трансплантата и себестоимость операции, улучшить репаративный потенциал и самого пересаженного органа за счёт стволовых клеток.

В 5 главе рассмотрены вопросы подготовки трансплантата для имплантации. В зависимости от способа пересадки печени авторам используются две методики подготовки к имплантации. Описана техника сосудистых операций на артериях печени при разных аномалиях, особенность подготовки концевых участков при выполнении анастомоза, в которых убедительно доказано преимущества обвивного наружного сосудистого шва перед узловым, а использование площадок Карреля и косоого среза сшиваемых сосудов обеспечивает приемлемый диаметр, каркасность и прочность анастомоза. Оригинальная методика «гидравлического контроля», предложенная автором, позволяет избежать перекоса по оси сшиваемых фрагментов сосуда и устранить все дефекты до имплантации. Представляет интерес подготовка трансплантата печени после её разделения на два фрагмента или при делении сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области для поджелудочной железы.

Глава 6 посвящена вопросам зависимости между морфологическими и ишемическими повреждениями и прогнозированию послеоперационных повреждений трансплантата. В данной главе приведен сравнительный анализ морфологических и функциональных параметров трансплантатов печени, полученных от стандартных и маргинальных доноров во время изъятия органа и после включения в кровоток. Результаты исследования показали, что крупнокапельный стеатоз, обнаруженный в органах обеих групп не усиливает повреждения, нуждающиеся в специфической терапии. Не отмечено увеличения тяжёлых повреждений и снижения восстановления синтетической функции органа в группе реципиентов, получивших трансплантат от маргинальных доноров. Но если состояние реципиента превышало 24 балла по MELD, то снижение желчевыделительной функции печени выявляли почти в 4 раза чаще, по сравнению с реципиентами, получившими орган от оптимальных доноров. Снижение времени холодовой ишемии, агепатического периода и кровопотери во время операции уменьшало число реципиентов с тяжёлыми ишемическими повреждениями среди всех групп реципиентов, и повышало резервы восстановления пересаженного органа полученного от маргинального донора.

В главе 7 отражён анализ осложнений результатов трансплантации печени в ближайшем послеоперационном периоде. С увеличением использования органов полученных от маргинальных доноров, увеличивается и риск осложнений. Однако автором не отмечено влияния факторов риска донора на частоту инфекционных, билиарных и сосудистых осложнений. Факторы риска реципиента и объём кровопотери увеличивали число осложнений и летальность. Установлено, что наилучшие результаты операции были получены после правильного подбора пары донор-реципиент, с учётом их факторов риска, - отсутствие которые у донора, компенсирует наличие их у реципиента, и наоборот. Подтверждением сказанного является снижение частоты дисфункции

трансплантата у тяжёлых реципиентов, которые получили органы от стандартных доноров.

В заключении автором подведены итоги проведенным исследованиям, полученные научные результаты сопоставлены с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, лаконично они вытекают из результатов проведенных научных исследований, соответствуют цели и задачам.

Достоверность и обоснованность научных результатов, выводов и практических рекомендаций. Исследования диссертационной работы обеспечены правильно выбранным направлением, подтверждены большим клиническим материалом, использованием современных клиничко-инструментальных, лабораторных методов исследования, и достоверным статистическим анализом. Все это позволяет считать основные научные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы достоверными и обоснованными. Автореферат и 85 печатных работ, из которых 20 статей в центральной печати, опубликованных автором, полностью отражают основные положения диссертационной работы. Диссертация легко читается и правильно оформлена. Принципиальных замечаний к работе В.А. Гуляева нет, а некоторые стилистические ошибки не существенны.

Заключение. Диссертация Гуляева Владимира Алексеевича на тему «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых позволяет решить научную проблему – повышение ресурсов восстановления маргинальных органов используемых при трансплантации печени, имеющая важное научно-практическое значение для трансплантологии. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Гуляева В. А. на тему «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук согласно п.9 «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а сам автор Гуляев В.А. достоин присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24-трансплантология и искусственные органы.

д.м.н., профессор



[Handwritten signature]

А.А. Рагимов

