

## ОТЗЫВ

**Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Шаталова Константина Валентиновича на диссертацию Гуляева Владимира Алексеевича «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24. – «Трансплантология и искусственные органы».**

**Актуальность темы.** Трансплантация печени стала операцией выбора для пациентов с терминальной стадией ряда заболеваний печени. Поскольку результаты трансплантации печени из года в год улучшаются, то и показания к ней расширяются, что приводит к увеличению количества пациентов нуждающихся в этой операции. При этом количество донорских органов ограничено, что существенно уменьшает количество выполняемых операций и увеличивает летальность в «листе ожидания». Для увеличения донорского пула, были приняты две стратегии: использование умерших доноров, которых в предшествующие годы считали непригодными для трансплантации и живых доноров. Процедура получения органа от живых доноров технически достаточно сложна, а относительно большое число осложнений, как у доноров, так и реципиентов не способствует адекватному восполнению дефицита органов. Единственным стабильным источником органов остаются маргинальные или субоптимальные доноры. Однако, использование этой категории доноров без учёта их особенностей может повлиять на исход операции и значительно ухудшить результаты выполняемых трансплантаций.

Определённый опыт по использованию органов, полученных от доноров с расширенными критериями, дал возможность провести методологические параллели и сравнительный анализ при лечении реципиентов получивших орган от оптимальных и маргинальных доноров.

Это позволило определить основные повреждающие факторы, воздействию которых подвержен только что пересаженный орган и оптимизировать методологические приёмы, повышающие потенциальные возможности восстановления субоптимального органа, увеличить количество потенциальных донорских органов, снижая послеоперационные осложнения и летальность реципиентов после операции и в «листе ожидания». Изучение причин, частоты и характера осложнений, выбор оптимальной тактики представляются весьма актуальным и перспективным и является предметом поиска и в настоящее время.

**Научная новизна исследования.** На большом клиническом материале доказана возможность увеличения донорского пула за счёт так называемых «маргинальных» доноров, определены показатели донора, реципиента и интраоперационные факторы риска, влияющие на послеоперационные осложнения и летальность.

Представлена комплексная оценка качества трансплантата печени, основанная на экспертной и морфологической оценке.

Усовершенствованы методические и организационные принципы во время ведения на стадии диагностики смерти мозга, оценки и изъятия органа при изменении состояния донора. Представлены технические особенности получения трансплантата при стандартном, быстром и супербыстром изъятии органов, как актуальные технологии, направленные на увеличение количества донорских органов.

Представлены методики получения донорской печени в зависимости от вариантов ветвления сосудов гепато-панкреато-дуоденальной области.

Представлена техника методология изъятия донорской печени при внезапной остановке сердечно-лёгочной активности.

Разработаны варианты экстракорпоральных реконструктивных операций на артериях печёночного трансплантата перед имплантацией и методические приёмы, позволяющие не только выполнять сосудистые анастомозы, но и контролировать их качество.

Разработан способ получения «новой трансфузионной среды» - клеточный компонент крови содержащий клетки костного мозга от мультиорганного донора. Обоснована целесообразность применения данного клеточного компонента крови органного донора для реципиентов во время проведения имплантации печени, способного в небольшом объёме компенсировать острую кровопотерю, тромбоцитопению и избежать сенсibilизации.

Оптимизирован режим и порядок выполнения холодной перфузии органов брюшной полости.

Для увеличения потенциала восстановления пересаженного органа представлен целый комплекс мероприятий направленный на улучшение физиологических показателей донора, оценку качества органа и методологические принципы получения органа с учётом его анатомических особенностей и состояния донора.

**Степень обоснованности и достоверности основных научных положений, выводов и практических рекомендаций.**

Исследование основано на 13-ти летнем опыте Научно-исследовательского института скорой помощи им.Н.В.Склифосовского.

Основные научные положения, сформулированные в диссертации, соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Решена важная для медицинской науки и трансплантологии задача – совершенствование технологии подготовки донора, оценки качества органа,

улучшения оперативной техники и подготовки органа к имплантации, что повышает эффективность операций трансплантации печени.

Диссертационная работа характеризуется правильно выбранным направлением поиска, в основе которого представлены собственные клинические исследования, критический анализ современной специальной литературы, что позволило автору определить круг актуальных и нерешенных проблем трансплантации печени.

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач выбраны адекватные способы доказательств, диагностики и лечения с использованием современных технологий.

Достоверность основных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, обеспечивается представительностью и достоверностью исходных данных: научной постановкой задач, адекватным материалом для исследования и достаточным для анализа числом наблюдений.

**Практическая значимость работы несомненна.** Представленные автором методики по увеличению донорского пула за счёт использования субоптимальных доноров, доноров с небующим сердцем и операций по разделению печени на два функционально полноценных фрагмента несомненно полезны для практической трансплантологии. Алгоритм диагностики и принятия решения о проведении операции - изъятия печени у донора позволяет избежать неоправданной выбраковки органа, объективно оценивать функциональные резервы извлекаемого органа и увеличить количество донорских органов.

В работе подробно изложены технические особенности получения трансплантата при стандартном, быстром и супербыстром изъятии органов, с учётом анатомических вариантов ветвления сосудов гепатопанкреато-

дуоденальной области. Большое внимание уделено особенностям изъятия поджелудочной железы и комплекса состоящего из печени, поджелудочной железы и тонкой кишки. Использование данных методик позволит снизить продолжительность ишемии органов и увеличить резервы восстановления трансплантата печени, полученного от донора с расширенными показателями.

Предложена оригинальная методика получения клеточного компонента крови «новой трансфузионной среды» во время изъятия органов, использование которой обеспечивает потребности реципиентов в гемотрансфузии и позволяет избежать сенсibilизации. Использование методики подбора пары донор-реципиент позволяет снизить количество осложнений и летальность в раннем послеоперационном периоде, и избежать неэффективных хирургических вмешательств.

Внедрение в клиническую практику методики получения печени от доноров с небьющимся сердцем, операций по разделению печени, получение печени и поджелудочной железы улучшит качество оказываемой медицинской помощи, позволив: получить органы для большего числа реципиентов, а адекватный подбор пары донор-реципиент позволит избежать тяжёлых интра- и послеоперационных осложнений.

### **Структура и объём диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 296 страницах текста, и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Библиографический список содержит 363 источника, из них отечественных авторов 36. Диссертация проиллюстрирована 65 рисунками и 35 таблицами.

**Во введении** автор обосновывает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования. Изложены и обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые

на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, внедрение результатов работы в клиническую практику.

**В обзоре литературы** рассмотрены современные взгляды на проблему органного донорства. Подробно представлены правовые и этические вопросы органного донорства за рубежом и в нашей стране. Описаны основные этапы развития клинической трансплантологии, концепции смерти мозга и мультиорганного донорства, рассмотрены спорные вопросы, касающиеся доноров с расширенными показателями (маргинальные доноры) их оценка и выбор в качестве источника для получения трансплантатов. Основное место в главе отведено оценке факторов риска, влияющих на послеоперационный исход и послеоперационные осложнения, пути их улучшения. Отсутствие единых подходов при оценке донорского пула, ведения, качества получаемого органа послужило основанием для проведения исследования.

**Вторая глава** посвящена общей характеристике клинического материала и методов исследования. Работа основана на результатах обследования 239 доноров и лечения 231 реципиента с циррозом печени разной этиологии и степенью тяжести заболевания. Для реализации цели и задач работы у исследованных доноров и реципиентов использованы современные лабораторно-инструментальные методы исследования. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи стандартных методов статистического анализа с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSolt, Inc., США) для персональных компьютеров.

**В третьей главе** диссертационной работы автор представил весь спектр организационных мероприятий, направленных на оценку и ведение потенциального донора, оценку качества печени, особенности изъятия трансплантата с учётом вариационного ветвления артерий печени и состояния донора.

Адекватно проводимая интенсивная терапия позволила увеличить долю стандартных доноров на 200% и значительно улучшить показатели нестандартных доноров.

Комплексная оценка трансплантата печени, дала возможность обосновано принять орган или отказаться от него, что позволило увеличить количество донорских органов на 9,4%.

Автором подробно изложена последовательность хирургических манипуляций, которая включает подготовку трансплантата к холодовой консервации и изъятию, как одного из самых важнейших этапов, после которого изменения состояния донора или даже остановка сердца не повлияет на качество изымаемого органа. Среди донорской популяции у 88 из 239 доноров (36,8%) было обнаружено аномальное ветвление артерий печени. Использование ориентиров анатомии сосудов и последовательность их выделения, позволило автору с учётом состояния донора и вариантов ветвления сосудов стандартизовать этапы операции, что значительно сокращало время получения органа, минимизировало хирургические ошибки.

В диссертационной работе представлен обоснованный и крайне интересный способ разделения печени на два фрагмента печени для последующей трансплантации двум реципиентам: взрослому и ребёнку, что особенно актуально для России, так как в стране практически отсутствует детское донорство.

Интерес представляют методики быстрого и супербыстрого изъятия органов. Они позволяют снизить временные затраты, обеспечивают сохранность функции органов и увеличивают количество мультиорганых доноров. Методики позволили автору получить дополнительно 27 органов.

Подробно изложены методы получения трансплантата печени и поджелудочной железы от одного донора, и мультиорганного комплекса,

состоящего из печени, поджелудочной железы, селезёнки, двенадцатиперстной и тонкой кишки.

Крайне актуальным и интересным является раздел главы посвящённый ситуациям изъятия донорских органов при внезапной остановке сердца или при переменном кровоснабжении гепатопанкреато-дуоденальной области. Разработанные автором методики позволяют обеспечить быстрое изъятие обоих органов, исключают механические повреждения печени, поджелудочной железы и даже комплекса органов брюшной полости. Глава написана интересно, хорошо иллюстрирована рисунками, таблицами, примерами. Полученные данные обработаны методом математической статистики, что свидетельствует об их достоверности.

**Четвертая глава** посвящена результатам улучшения холодовой консервации и методики изъятия органа в условиях «бескровного операционного поля» у мультиорганного донора. Анализ двух методик консервации используемый по сегодняшний день показал, что использование модифицированной методики не ухудшает результаты консервации. Этот метод наиболее простой, быстрый и безопасный по исполнению способ консервации органов и тканей, который позволяет избежать эмболизации во время инфузии охлаждённого раствора, что обеспечивает сохранность ниже-полюсных артерий почки и её адекватную консервацию, что очень важно при работе с маргинальным донором.

Изложены особенности изъятия трансплантата печени после консервации, связанные с усложнением идентификации трубчатых структур печёчно-двенадцатиперстной связки. Предложена последовательность выделения структур печёчно-двенадцатиперстной связки, что помогает избежать хирургических ошибок, особенно, при анимальном ветвлении сосудов.



Разработан оригинальный способ получения клеточного компонента крови от донора органов. По сути эта «новая трансфузионная среда», использование которой повышает эффективность инфузионной терапии для реципиентов при трансплантации печени. В отличие от продуктов крови, полученных от кадровых доноров, они получены от одного донора, снижают сенсibilизацию, компенсируют острую анемию, тромбоцитопению и снижают число отторжений в раннем послеоперационном периоде. Результаты исследования хорошо документированы и сопровождаются клиническими примерами. Глава завершена полноценным анализом результатов исследований.

**В пятой главе** изложены общие и частные вопросы подготовки трансплантата для имплантации, которые в значительной степени предопределяет качество трансплантата и восстановление функции в раннем послеоперационном периоде. Описана техника реконструктивных вмешательств на сосудах трансплантатов печени, представлена систематизация операций с учётом вариантов ветвления артерий. Импонирует позиция автора в использовании «гидравлической пульсовой волны» и в целом контроля трансплантата перед имплантацией, что позволяло избежать перекоса по оси сшиваемых артериальных участков, дефектов и повреждений стенки артерий и вен.

Глава иллюстрирована большим количеством фотографий и схем свидетельствующих об убедительности результатов исследования.

**Шестая глава** посвящена вопросам морфофункциональной оценки трансплантатов печени. В данной главе проведен сравнительный анализ морфологических и функциональных параметров трансплантатов печени, полученных от оптимальных и маргинальных доноров, который показал, что степень ишемических повреждений печени у реципиентов, получивших орган от доноров со стандартными и нестандартными показателями не

зависила от выраженности стеноза. Использование органов от маргинальных доноров, не влияло на увеличение тяжёлых реперфузионных повреждений и снижение синтетической функции печени, но ухудшало восстановление желчевыделительной функции. Снижение времени холодной ишемии, агепатического периода и кровопотери во время выполнения операции уменьшало число реципиентов с ишемическими и реперфузионными повреждениями, улучшало потенциал восстановления синтетической и желчевыделительной функции среди реципиентов обеих групп.

Использование органов от субоптимальных доноров для реципиентов с высоким риском увеличивает количество осложнений. При этом автор рекомендует органы, полученные от маргинальных доноров, использовать для трансплантации печени реципиентам с низкой степенью операционного риска.

**В седьмой главе** отражен анализ осложнений непосредственных результатов после трансплантации печени. Установлено, что самыми распространенными осложнениями после трансплантации печени являются бактериальные (40,3%), билиарные (19%) и сосудистые осложнения (5,4%). Летальность составила 23,9%, 5,2%, 2,9%-соответственно. Частота этих осложнений не зависела от показателей используемых доноров с расширенными критериями оценки, но связана с исходным состоянием реципиента, интраоперационными факторами (продолжительность холодной ишемии и агепатического периода, объём кровопотери).

**В Заключение** подведены итоги проведенных исследований, изложены основные научные положения диссертации.

**Выводы и практические рекомендации** сформулированы четко, они вытекают из существа фактического материала, и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Их достоверность и обоснованность не вызывает сомнений.

Полученные в диссертационной работе результаты имеют большое научное и практическое значение. Работа хорошо оформлена и соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

При рецензировании работы не возникало серьёзных замечаний к основным положениям, выводам работы, общей научной концепции исследования.

В целом работа базируется на логических методологических подходах, что автору дало возможность достичь поставленной цели диссертационного исследования. Это позволило увеличить доступность трансплантологических операций и, в определённой степени, прогнозировать исход операций.

К числу недостатков работы следует отнести некоторые стилистические ошибки и единичные опечатки. Отмеченные недостатки не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

Автореферат диссертации и опубликованные научные работы полностью отражают содержание диссертации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Гуляева В.А. «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной проблемы по улучшению качества и увеличению количества донорских органов, которое является самым важным в развитии клинической трансплантологии. Актуальность проблемы, высокий научно-методический уровень исследований, достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций свидетельствуют о большой научно-практической значимости работы.

Диссертационная работа Гуляева В.А. по своей актуальности, уровню проведенных исследований, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9. «Положения ...» ВАК, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24-сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин искомой степени - доктора медицинских наук.

## ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

руководитель отделения неотложной  
хирургии врожденных пороков сердца  
у детей раннего возраста с группой  
вспомогательного кровообращения  
ФГБУ «Научный Центр сердечно-сосудистой  
хирургии им.А.Н.Бакулева»

д.м.н., профессор

К.В. Шаталов

Подпись профессора К.В. Шаталова «ЗАВЕРЯЮ»

Главный ученый секретарь ФГБУ «НЦССХ им. А.Н.Бакулева»

д.м.н. проф.

М.Б.Ярустовский.

23.11.2016 г.

