

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, Валова Алексея Леонидовича, на диссертационную работу Гуляева В.А. «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата» (клиническое исследование) представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24. – Трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы. Лечение больных в терминальной стадии печеночной недостаточности остается до настоящего времени одной из самых острых и сложных проблем клинической медицины и только благодаря трансплантации печени таким пациентам может быть продлена жизнь и достигнута социальная реабилитация. В большинстве случаев 5-летняя выживаемость реципиентов после операции за последние 20 лет составляет 74,6% и более. Трансплантация печени стала операцией выбора для пациентов в терминальной стадией ряда заболеваний печени. Но количество доступных органов существенно ограничивает выполнение операций и увеличивает летальность в листе ожидания. Для увеличения донорских органов многие трансплантационные центры стали использовать доноров, которых в предшествующие годы считали непригодными для трансплантации. В настоящее время они представляют важный дополнительный ресурс для получения органов. Но использование этих органов без учёта особенностей может значительно ухудшить результаты. Поэтому необходимы новые решения, способные улучшить резервы восстановления органов полученных от маргинальных доноров, которые снизили бы вероятность послеоперационных осложнений и летальности пациентов. Перспектива использования в клинической практике доноров с расширенными критериями оценки привлекательна и поскольку реально снижает летальность среди реципиентов «листа ожидания», а при адекватном подборе пары «донор-реципиент» не ухудшит послеоперационный исход. Исходя из выше изложенного, актуальность настоящего исследования не вызывает сомнений, а полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение в трансплантологии.

Научная новизна заключается в том, что автором доказана возможность увеличения донорского пула за счёт так называемых «маргинальных» доноров, при этом предложенные методические и хирургические решения улучшают послеоперационные результаты, сопоставимые с показателями, реципиентов, получившие органы от оптимальных доноров. Обозначены биохимические, клинические и физиологические показатели у доноров, определяющие новые границы для оптимальных доноров. Определены

методологические принципы ведения потенциальных доноров, новая комплексная оценка качества органа. Впервые представлены анатомические ориентиры для выявления вариантов кровоснабжения гепатопанкреатодуоденальной области, и алгоритмы поэтапного изъятия. Внедрены и разработаны методы получения печени от доноров после остановки сердечно-лёгочной активности, а также в сочетании с другими органами. Изложены основные этапы подготовки органа к имплантации и экстракорпоральные реконструктивные вмешательства на артериях с учётом их анатомического ветвления и оригинальной методика контроля – «гидравлический пульсовой контроль». Выявлены основные факторы, влияющие на восстановления трансплантатов печени, полученные от оптимальных и маргинальных доноров, использование которых позволило повысить эффективность оказания медицинской помощи. На основе сравнительного анализа морфофункциональной оценки и клинико-лабораторных показателей функции трансплантата печени, представлен порядок подбора пары донор-реципиент, факторов риска донора, реципиента, интраоперационных показателей и пути улучшения послеоперационных результатов.

Практическая значимость работы несомненна. Изложенные автором мероприятия по оптимизации интенсивной терапии потенциального донора, позволили увеличить 200% донорский пул со стандартными показателями и улучшить показатели маргинальных доноров, что позволило разработать новую оценку качества органа. Комплексная оценка органа позволяет обезопасить реципиента от первично нефункционирующих трансплантатов, избежать необоснованной выбраковки, и за счёт этого увеличить количество органов на 9,8%. Использование модифицированных методик при изъятии органов от доноров с переменным кровоснабжением гепатопанкреатодуоденальной области, порядок выполнения хирургических манипуляций позволяет минимизировать хирургические ошибки, снизить время тепловой и холодовой ишемии, даже в условиях внезапной остановки сердца и при получении других органов. Методика подготовки трансплантата печени к имплантации позволяет устранять дефекты сосудов и трансплантата, а гидравлический контроль или «пульсовая волна» способствуют выполнению объёмного артериального анастомоза без перекосов по оси, обеспечивая ламинарный кровоток и высокую его тромборезистентность. Клеточный компонент крови донора органов - «новая трансфузионная среда», в достаточном количестве получены от одного донора. Целенаправленное использование полученного препарата снижает сенсбилизацию и затраты на операцию, снижает число отторжений и безопасна в плане передачи трансмиссионных инфекций для реципиента с пересаженным органом. Морфофункциональный анализ и клинико-лабораторная оценка реципиента показали, что факторы риска донора не

влиять на степень ишемических повреждений реципиента и органы маргинальных доноров могут использоваться эффективно для трансплантации. Состояние реципиента перед операцией, продолжительность холодовой ишемии, агепатического периода, объём потери крови влияли на степень ишемических повреждений трансплантата. Уменьшение этих показателей может в значительной степени повышает возможности восстановления маргинальных органов, улучшает результаты после операции и снижает летальность.

Объём и структура работы. Диссертация оформлена в классическом стиле, изложена на 306 страницах компьютерного текста, и включает в себя введение, 7 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы состоящей из 363 источников (36 отечественных и 327 зарубежных). Материал диссертации проиллюстрирован 35 таблицами и 65 рисунками.

Во введении приведены данные, доказывающие актуальность темы, выбранной диссертантом. Представлена научная новизна и практическая значимость исследования, отчётливо и лаконично сформулирована цель и задачи исследования.

В обзоре литературы проведён подробный анализ научных публикаций по клинической трансплантологии, включая и правовые основы, касающиеся пересадки органов в России. Кратко представлены и исторические вопросы развития концепции диагностики смерти мозга и пересадки органов. Рассмотрены проблемы, касающиеся технических особенностей операций у донора, которые в связи с расширением донорского пула требуют постоянных инноваций. Значительное место в этой главе автором уделено использованию маргинальных доноров в практикующих центрах Европы и Америки, в которых существуют разные точки зрения на факторы риска донора, реципиента и на причины развития первично нефункционирующего трансплантата. Это связано с тем, что исследователи во многом руководствуются собственным опытом. Несмотря на значительные успехи и достижения, проблема повышения эффективности трансплантации печени сохраняется. В целом глава написана интересно, в обзоре часто используются публикации последних лет, что свидетельствует о знании автором предмета исследования.

Глава 2 – материал и методы исследования. В основу работы автором положено трансплантация печени 231 реципиенту с различной степенью тяжести и этиологией развития цирроза печени. С этой целью были использованы 239 доноров, 56,2% из них были донорами с расширенными критериями оценки (маргинальные доноры). Всем потенциальным донорам

после проведения «разъединительного» теста проводили интенсивную терапию, направленную на поддержание витальных функций. Достаточно подробно автором представлена функциональная оценка пересаженной печени, которая стала критерием качества и потенциала восстановления. Инструментальные методы исследования, включая УЗИ, компьютерную томографию, рентгеновское контрастирование билиарных протоков, морфологический контроль и статистическая обработка результатов исследования служили дополнительными методами диагностики.

Глава 3 – Не вызывает сомнения обоснования целесообразности ведения потенциального донора, которая позволила увеличить популяцию доноров с оптимальными показателями на 200%, а оценка качества печени позволяет не только улучшить после операционные результаты, но избежать необоснованных выбраковок органов и увеличить на 9,8% органов. В этом разделе автор акцентирует внимание на особенностях анатомии ветвления артерий гепатопанкреато-дуоденальной области, которая наблюдалась в (37,3%) донорской популяции, каждая из которых хорошо представлена и классифицирована, а использование анатомических ориентиров для их выявления перед изъятием органа представляет живой интерес для хирургов-гепатологов. Интерес к этому вопросу ещё более нарастает при работе с донором после остановки сердца, при получении других органов из этой области, включая и получение комплекса органов брюшной полости. Способ изъятия и разделения печени на два сегмента, обеспечивающий трансплантатом ребёнка и взрослого, очень важен, поскольку в нашей стране пока отсутствует детское донорство. Глава убедительно представлена схемами, таблицами и фотографиями.

Глава 4 – улучшение холодовой ишемии консервации и методики изъятия органа в условиях «бескровного операционного поля» у мультиорганного донора. Автор убедительно доказывает преимущества консервации органов брюшной полости с использованием только подвздошных артерий перед классическим способом. При равном качестве консервации, простота и быстрота исполнения первого, позволяет минимизировать хирургические повреждения органов, делает этот метод наиболее востребованным при работе с маргинальным донором. Особенности изъятия трансплантата печени после холодовой консервации обусловлены трудностью идентификации сосудистых структур печёчно-двенадцатиперстной связки среди соединительной, лимфатической и нервной ткани при отсутствии пульсации. Этапное выполнение манипуляции, предложенное автором, помогает и в этих случаях избежать ошибок и снизить время холодовой и тепловой ишемии при изъятии всех органов брюшной полости. Получение клеточного компонента, содержащего клетки костного мозга позволило автору использовать в качестве препарата для 80 реципиентов. Достоинством представленной главы является получение «новой трансфузионной среды» - клеточного компонента крови органного донора. Автор убедительно показал преимущества использования нового препарата, перед компонентами крови

кадровых доноров, которые не только не защищает реципиента от трансмиссивных инфекций после пересадки органа, но способствует сенсбилизации, даже если её очистить от лимфоцитов и тромбоцитов полностью.

Глава 5 – подготовка трансплантата печени для имплантации важный раздел донорского этапа. Основные принципы подготовки сводятся к удалению излишков ткани, обнаружению и устранению дефектов органа и сосудов, и при вариабельном ветвлении сосудов, получению одного источника артериального кровоснабжения из двух, трех или даже из четырёх аберрантных сосудов. Описаны два способа в зависимости от вида имплантации (классическая методика и кава-кавальный анастомоз). Использование площадок Карреля и косых срезов дало возможность автору выполнить реконструктивные вмешательства в большинстве случаев обвивным наружным швом, а «гидравлический волновой контроль» избежать перекосов по оси, проверить их, и всегда выполнить их экстракорпорально. Представлены и особенности подготовки к имплантации при получении двух трансплантатов из одной печени и при разделении сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области с поджелудочной железой. В целом, глава хорошо написана и иллюстрирована.

Глава 6 – посвящена морфофункциональной оценке трансплантатов печени. Анализ клинко-лабораторных показателей реципиентов, получивших орган от стандартных и маргинальных доноров показал отсутствие влияния факторов риска доноров на ишемические повреждения, даже при крупнокапельном жировом гепатозе. Почти в 4 раза отмечено снижение желчевыделительной функции у реципиентов, получивших маргинальные органы, степень тяжести заболевания которых превышала 24 балла по MELD. Состояние реципиента, объём кровопотери, продолжительность холодовой и тепловой ишемии влияли на ишемические повреждения реципиентов, получивших органы оптимальных и маргинальных доноров, но снижение желчевыделительной функции отмечено только у реципиентов, получивших маргинальные органы. Исходя из доказанного, автор отмечает, что для улучшения функции трансплантата снижения осложнений, необходимо избегать при подборе пары «донор-реципиент» кумуляции факторов риска донора и реципиента. Глава представлена таблицами и схемами, наглядно подтверждающие достоверность исследования.

Глава 7 – посттрансплантационные осложнения и летальность. Улучшение хирургической техники увеличивает возможности и возрастных реципиентов для выполнения таких операций, но это увеличивает и риск осложнений, если учесть тот факт, что количество донорских органов увеличивается за счёт маргинальных доноров. Отмечено 40,3% бактериальных, 19% билиарных и 5,4% сосудистых осложнений. Анализ осложнений показал, что факторы риска донора не влияли бактериальные осложнения, но сопутствующие заболевания сахарный диабет, использование заместительной почечной

терапии после трансплантации, предшествующие операции на брюшной полости и применение антибиотиков перед трансплантацией, проводимая терапия при отторжении увеличивали риск инфекционных осложнений. Такие факторы как продолжительность холодовой и тепловой ишемии и агепатического периода, объём кровопотери также влияли на увеличение осложнений.

В заключении отражены основные положения диссертации, представлены и обобщённые выводы каждой главы и уточнены основные детали предложенных методик, направленных на совершенствование технологии ведения донора, оценки качества органа, улучшения оперативной техники при изъятии и подготовке органа к имплантации, которые повышают эффективность трансплантации печени, снижая летальность пациентов листа ожидания за счёт увеличения донорского пула, улучшая результаты операции за счёт повышения резерв восстановления функции трансплантатов, полученных от маргинальных доноров.

Выводы вытекают из существа полученных результатов исследования и имеют важное научно-практическое значение, написаны лаконично и соответствуют поставленным задачам.

Достоверность основных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, основана на большом клиническом материале (239 доноров и 231 реципиент) и анализе результатов лечения с применением всех современных методов исследования, включая и статистическую обработку полученных данных. Результаты и выводы диссертации могут быть использованы в клинической практике трансплантационных центров, для преподавания студентам медицинских ВУЗов и в системе последипломного образования трансплантологов. По материалам диссертации опубликовано 84 научных работы, из них 19 в центральных научных изданиях рекомендованных ВАКом, 5 патентов на изобретение. Автором внедрена методика быстрого и супербыстрого получения органов от донора после остановки сердца, разделение печени на два трансплантата, изъятие печени и поджелудочной железы от одного донора, разработана методика получения клеточного компонента крови от доноров с бьющимся сердцем. При участии автора осуществлялось подготовка кадров и развитие программы трансплантации на территории Москвы, Минска, Нижнего Новгорода, Самары, Белгорода, Душанбе, Казани, Астаны. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В практических рекомендациях автор чётко и наглядно указывает на возможные варианты улучшения результатов операции для пациентов, страдающих печёночной недостаточностью в терминальной стадии, при

увеличении донорского пула за счёт донорского пула с расширенными критериями оценки.

Автореферат диссертации и опубликованные научные работы полностью отражают содержание диссертации.

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

Заключение

Диссертационная работа Гуляева В. А. «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата», выполненная под руководством член - корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Хубутия Могели Шалвович является законченным научным исследованием. По своей актуальности, научной новизне и объему исследования, теоретическому и практическому значению, сделанным выводам и практическим рекомендациям диссертационная работа соответствует требованиям п.9. Положение о порядке присуждения учёной степени, утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор достоин искомой степени- доктора медицинских наук.

Руководитель отделения по пересадке почки

Российской детской клинической больницы ФГБУ

Доктор медицинских наук

Валов Алексей Леонидович

Подпись доктора медицинских наук А. Л. Валова

заверяю

главный врач Ф.И.О.



28.11.2016г.