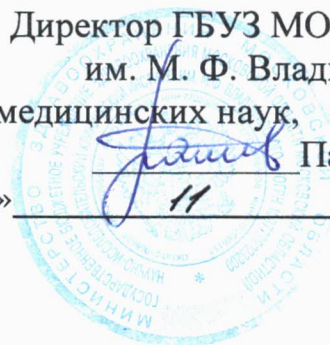


« УТВЕРЖДАЮ »

Директор ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор
Палеев Ф. Н.
« 29 » 11 2016 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Гуляева Владимира Алексеевича на тему «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы исследования.

Прогресс трансплантологии способствовал значительному увеличению числа трансплантации, что привело к дефициту донорских органов. Это ограничивает число выполненных операций и увеличивает летальность среди реципиентов, ожидающих пересадку печени в России, которая составляет 57,4%. Время нахождения пациентов в листе ожидания часто превышает 2 года. Известно, что только примерно 20% потенциальных доноров могут являться эффективными донорами в связи с существующими строгими критериями отбора. В последние годы всё шире стали использовать доноров с расширенными критериями, так называемых маргинальных доноров. Однако использование органов от таких доноров без учёта их особенностей может негативно повлиять на исход операции и значительно ухудшить результаты.

Для рационального использования этого донорского пула необходимы новые методологические подходы, повышающие потенциальные возможности восстановления органов, снижающие послеоперационные осложнения и улучшающие прогноз. С учетом выше сказанного, проведенное исследование, направленное на увеличение донорского пула, уменьшение факторов риска, негативно влияющих на функцию трансплантата печени реципиентов

получивших органы от маргинальных доноров, а также поиск новых решений снижающих осложнения в раннем послеоперационном периоде и улучшающих выживаемость реципиентов, представляются весьма актуальным и необходимым для практического здравоохранения.

Научная новизна

В диссертационной работе Гуляева В.А. «Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата» представлен комплекс организационных мероприятий, направленный на увеличение донорского пула и снижение факторов риска донора. Автором предложено расширение донорского пула за счёт использования субоптимальных доноров, доноров после остановки сердца и операций по разделению печени на два функционально полноценных фрагмента. Усовершенствованы методические принципы ведения доноров на стадии диагностики смерти мозга, оценки качества и изъятия органов. Выявлены варианты кровоснабжения гепатопанкреато-дуоденальной области и разработаны методологические приёмы и варианты операций по изъятию органов при варибельном ветвлении сосудов печёночного трансплантата. Определены режимы и порядок выполнения холодной перфузии трансплантата. Разработан способ получения компонентов крови от органных доноров, используемый для реципиентов во время проведения операции, снижающий их сенсбилизацию, (защищено патентом: RU 2452519 C1.), что, однако, ограничивает применение способа в практической медицине из-за существующих противоречий с действующим законодательством РФ (Федеральный закон Российской Федерации от 20 июня 2012 г. №125-ФЗ «О донорстве крови (или) её компонентов»). Автором разработаны методики получения печени в сочетании с другими органами, снижающие повреждения и время холодной и тепловой ишемии. Представлены хирургические приёмы перед имплантацией органа, позволяющие выполнять сосудистые анастомозы и контролировать их качество. Разработаны основные принципы получения трансплантата печени у доноров с небыющим сердцем. Установлены факторы риска донора и реципиента для прогнозирования функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Представлен анализ операций, осложнений, клинических лабораторных и морфологических методов исследования, который позволяет научно обоснованно использовать органы, полученные от маргинальных доноров в клинической практике, не ухудшая послеоперационных результатов.

Автором впервые в Российской Федерации получены и использованы трансплантаты печени от донора после остановки сердечно-лёгочной активности, трансплантаты печени и поджелудочной железы, комплекс печени, поджелудочной железы и тонкой кишки, а также деление печени на два фрагмента.

Практическая значимость

Также не вызывает сомнений практическая значимость полученных диссертантом результатов, которые способствуют увеличению донорского пула за счёт использования субоптимальных доноров, доноров с небьющимся сердцем и операций по разделению печени на два функционально полноценных фрагмента и повышению потенциала восстановления трансплантата. Автором даны практические рекомендации по ведению потенциальных доноров. Предложена комплексная оценка донорского органа, позволяющая снизить выбраковку органов и увеличить число операций. Внедрена в клиническую практику методика консервации печени с учётом особенностей выполняемой операции, получение органа в сочетании с другими абдоминальными органами. Представлены организационные и технические особенности получения трансплантата при стандартном, быстром и супербыстром изъятии трансплантатов как актуальные технологии, способствующие увеличению донорских органов.

Предложен алгоритм манипуляций, позволяющий с учётом вариационной анатомии гепатопанкреато-дуоденальной области получить орган, сохранить сосуды, обеспечивая оптимальные возможности изъятия и других абдоминальных органов. Комплекс рекомендаций имеет практическую ценность для врачей всех специальностей, принимающих участие в программе трансплантации печени и поджелудочной железы. Внедрение их в клиническую практику будет способствовать увеличению количества и доступности трансплантаций печени и снижению смертности для реципиентов листа ожидания.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 296 страницах по классическому монографическому принципу 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.

Первая глава содержит обзор литературы, в котором дан всесторонний анализ современных представлений об органном донорстве. Основным источником получения органов становятся маргинальные доноры. Несмотря на значительные достижения в хирургии и современное медикаментозное обеспечение, использование этого донорского пула вызывает определённую

настороженность со стороны хирургов из-за послеоперационных осложнений. Но в настоящее время не существует единого протокола ведения доноров, который бы увеличивал донорский пул и улучшал их показатели. Отсутствует единая точка зрения в оценке факторов риска донора, негативно влияющих на исход операции. Отсутствуют методические рекомендации, обеспечивающие оптимальные условия для получения органов гепатопанкреато-дуоденальной области. В обзоре дан подробный анализ значительного числа отечественных и зарубежных публикаций, четко определены основные проблемы, требующие решения. Соответственно, обоснованы цель и задачи исследования.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, дана общая характеристика клиническому материалу, представлена подробная характеристика 239 доноров печени из них 105 доноров с оптимальными показаниями и 134 маргинальных, включая и 27 доноров после остановки сердечно-лёгочной деятельности, и 231 реципиентов с разной этиологией и степенью тяжести заболевания. Дано подробное описание методов исследования, применявшихся методик во всех их модификациях и сочетаниях, приведены способы обработки данных и критерии оценки получаемых результатов.

В 3 главе изложен комплекс организационных и реанимационных мероприятий направленный коррекцию гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных доноров, оценку качества печени и особенности изъятия трансплантата с учётом вариационной анатомии артерий и состояния донора. Проводимая интенсивная и корригирующая терапия позволила увеличить в 3 раза долю оптимальных и значительно улучшить показатели субоптимальных доноров. Комплексная оценка качества печени, основанная на визуальном осмотре и морфологическом контроле замороженных срезов, даёт представление о масштабе и характере жировой дистрофии печени и позволила увеличить донорский пул на 9,4%. Важная составляющая успешного проведения операции - это выявление анатомических особенностей кровоснабжения еще до выделения анатомических структур печени. Вариабельная анатомия кровоснабжения гепатопанкреато-дуоденальной области выявленная в 36,8% наблюдений, ещё более усложняет операцию при внезапной остановки сердца, при эксплантации поджелудочной железы или двух фрагментов печени для трансплантации. В своём исследовании автор показал, что использование анатомических ориентиров позволяло определить тип кровообращения печени, а изложенный порядок выделения элементы печёчно-двенадцатиперстной связки, помогал быстрее перестроиться даже при нарушении гемодинамических показателей. Впервые в стране от 27 доноров после остановки сердца был

получен трансплантат печени, разделена печень на два трансплантата и представлен опыт по получению печени и поджелудочной железы, и комплекса состоящего из печени, поджелудочной железы и тонкой кишки. Оптимизация хирургических решений способствовало снижению времени тепловой и холодной ишемии, увеличению донорских органов и улучшению потенциала восстановления органа после операции.

В четвертой главе рассмотрены методики улучшения консервации, изъятия органа в условиях «бескровного операционного поля» и получения клеточного компонента крови от мультиорганных доноров. Консервация органов брюшной полости только через подвздошную артерию показало, что это не только не ухудшило качества отмывания и охлаждения органов, но имела свои преимущества, так как упрощало подготовку к изъятию органов, ускоряло время их получения и уменьшало возможности ятрогенных хирургических повреждений, что особенно важно при работе с маргинальным донором. Последовательное выделение элементов печёчно-двенадцатиперстной связки, с учётом анатомических особенностей кровоснабжения печени, обеспечивало сохранность сосудов без ущерба для других органов, ускоряло изъятия органов из брюшной полости.

Следует отметить, что использование крови и её компонентов, полученных от органных доноров после диагностики смерти мозга, предложенное автором не в полной мере соответствует законодательству Российской Федерации (Федеральный закон Российской Федерации «О трансплантации органов и тканей человека» от 22 декабря 1992 года № 4180-1 не правомочна, поскольку противоречит Статье 2 настоящего закона, в котором указано, что положение закона не распространяется на переливание крови и её компонентов. Безусловно, проведённое автором исследования, касающиеся изучения возможностей применения клеточного компонента крови, полученных от органных доноров, представляет несомненный научный интерес, но клиническое использование полученных результатов имеет правовое ограничение. Кроме того, нельзя считать обоснованно доказательство иммуномодулирующее действие крови и её компонентов, полученных от доноров органов, поскольку в работе не приведены цифровые показатели динамики исследования иммунологических параметров.

В 5 главе рассмотрены вопросы подготовка трансплантата печени для имплантации. Представлена классическая методика подготовка органа к имплантации и методика Бильгити. Отделение печени, элементов печёчно-двенадцатиперстной связки от остатков соединительной ткани позволяла

выявлять хирургических ошибки, которые могут быть допущены при изъятии органа, и окончательно рассмотреть анатомические особенности сосудов и, при необходимости, выполнять операции на сосудах. Детально разработаны реконструктивные вмешательства при разных анатомических вариантах. Предложенная автором методика гидравлического контроля позволяла обнаружить дефекты сосудов и трансплантата печени и их устранить. «Гидравлическая пульсовая волна», создаваемая «резиновой грушей», обеспечивала контроль качества анастомозов сшиваемых фрагментов сосудов до имплантации без перекосов по оси и снижала время подключения органа к сосудистому руслу реципиента.

Глава шестая посвящена морфофункциональной оценки трансплантатов печени полученных от оптимальных и субоптимальных доноров. Крупнокапельный стеатоз в «0-биоптатах» предрасполагает к ишемическим /реперфузионным повреждениям, но не всегда включается в спектр изменений свойственных этому повреждению. Трансплантат со стеатозом и вакуолизацией гепатоцитов может благополучно пережить последствия реперфузионных повреждений, не требуя специфической терапии. Повреждения гепатоцитов в форме централобулярных и сливных некрозов гепатоцитов отмечены среди реципиентов, получивших орган от доноров обеих групп и зависели от степени тяжести заболевания реципиента. Это коррелировало с тяжелыми и критическими реперфузионными повреждениями и не связано с выраженностью стеатоза, обнаруженного в «0-биоптатах».

Использование органов от маргинальных доноров, не влияло на увеличение случаев тяжёлых реперфузионных повреждений и снижение восстановления синтетической функции у реципиентов, но ухудшение желчевыделительной функции отмечено среди группы, тяжесть заболевания которых превышала 24 балла по MELD. Интраоперационные факторы: время холодной ишемии, агепатический период, объём потери крови влияли на степень ишемических и реперфузионных повреждений. Нивелирование этих факторов уменьшило число реципиентов с ишемическими и реперфузионными повреждениями, улучшило потенциал восстановления синтетической и желчевыделительной функции среди реципиентов. Но у реципиентов, получившие орган от маргинальных доноров, восстановление их функциональных резервов несколько снижено, они больше подвержены повреждающим факторам. Автором показано, что сочетание факторов высокого риска донора и реципиента увеличивает количество осложнений в раннем послеоперационном периоде. При снижении продолжительности холодной ишемии, агепатического периода и объёма кровопотери увеличивались резервы

восстановления трансплантата печени, полученного от донора с расширенными критериями.

Седьмая глава отражает анализ осложнений и летальности реципиентов после трансплантации печени. Установлено, что основную группу составили инфекционные и билиарные осложнения. В раннем послеоперационном периоде были выявлены бактериальные осложнения у 40,3% реципиентов. Предшествующие операции на брюшной полости, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, билирубинемия, сахарный диабет, асцит, диализ до и после трансплантации, кровопотеря во время операции более 4 литров, билиодигестивный анастомоз, антибактериальная терапия до операции влияли на увеличение инфекционных осложнений. Частота билиарных осложнений после ОТП равна 19%. Летальность, от них составила 5,2%. Тромбоз печёночных артерий и воротной вены отмечен в 5,4% наблюдений. Летальность в ближайшем послеоперационном периоде при тромбозе печёночных сосудов составила 7 случаев 2,9%. Частота случаев сосудистых, билиарных и инфекционных осложнений зависела от исходного состояния реципиента, интраоперационных факторов (продолжительность холодовой ишемии и агепатического периода, объём кровопотери), но не от факторов риска доноров.

В «Заключении» приводится подробный анализ результатов исследования с учетом имеющихся литературных данных, показаны перспективы применения и развития всего комплекса изученных методик.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором, сформулированы чётко, они вытекают и существа проведённых исследований, и органично вытекают из содержания работы и соответствуют целям и задачам исследования, имеют большое научное и практическое значение. К достоинствам работы следует отнести использование весьма большого клинического материала, четкую систематизацию, использование современных, адекватных методов исследования, хорошее использование современной литературы по теме диссертации, логичность и последовательность изложения. По теме диссертации автором опубликовано 82 работы, из них 20 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 5 патентов на изобретение. Достоверность основных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, обеспечивается представительностью и достоверностью исходных данных: научной постановкой задач, адекватным материалом для исследования и числом наблюдений (239 доноров и 231 реципиентов), наличием групп сравнения, обоснованным выбором метода исследования: степень ишемических повреждений пересаженной печени, оценка синтетической и

желчевыделительной в ближайшем послеоперационном периоде. Статистическая обработка получаемых данных осуществлялась с помощью современных компьютерных программ. Автореферат и публикации отражают основные положения работы

Результаты работы (за исключением практической реализации Главы 4) рекомендуются к внедрению в практическую деятельность трансплантационных центров Российской Федерации, выполняющих трансплантацию печени. Использование предлагаемых автором методологических и хирургических подходов позволяет в значительной степени интенсифицировать программу пересадки печени от доноров с расширенными критериями оценки (маргинальные доноры).

Результаты исследования используются в клинической практике центра трансплантации печени и реанимационных отделений Научно-исследовательского института скорой помощи им Н.В.Склифосовского. Они также используются в практической работе медицинских учреждений г. Москвы (Информационное письмо №3 М, -2004. «Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени»). Автором внедрены практические рекомендации в трансплантационных центрах в г. Минска, г. Белгорода, г. Нижнего Новгорода, г. Душанбе, г. Астаны. Результаты исследования включены в программу последиplomного обучения ординаторов, аспирантов и стажёров НИИСП им Н.В. Склифосовского, в которых автор принимает непосредственное участие.

Замечания. Замечания относятся исключительно к положениям Главы 4 и изложены в соответствующих разделах отзыва, что не уменьшает научно-практической значимости диссертации.

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 была решена научная проблема - технология изъятия и подготовки трансплантата к имплантации, имеющая важное научно – практическое значение для трансплантологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Гуляева Владимира Алексеевича 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 ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, а сам автор - Гуляев Владимир Алексеевич достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Отзыв обсуждён на совместной научно-практической конференции сотрудниками отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ, протокол № 3 от 20.05.2015г.

Руководитель отдела трансплантологии,
нефрологии и хирургической гемокоррекции,
заведующий кафедрой трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов
ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор,

 А.В.Ватазин.

Подпись профессора, д.м.н. А.В.Ватазина заверяю.

*Н.О. Гуреева секретаре ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского Гуреева Н.О.*

28.11.2016г.

