

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии, директора Института хирургии и онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Загайнова Владимира Евгеньевича на диссертационную работу Болдырева Михаила Александровича на тему: «Комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы выполненной работы

Хирургическое лечение терминальных заболеваний печени методом ортотопической трансплантации печени (ОТП) сталкивается с глобальной проблемой дефицита донорских органов. Основным путем компенсации этого дефицита является расширение критериев пригодности аллографтов за счет использования маргинальных доноров. Однако статическая фармакохолодовая консервация (СФК) не обеспечивает должной защиты таких органов от ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения (ИКРП), что ведет к росту частоты ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП) и первичного нефункционирования. Машинная перфузия (МП) является современным методом динамической консервации, однако до настоящего времени не существовало единого алгоритма селекции оптимального режима МП (гипотермического,

нормотермического или комбинированного) в зависимости от степени субоптимальности донора, а также универсальных критериев жизнеспособности аллографта *ex vivo*. Таким образом, разработка протоколов стратификации риска и оценки жизнеспособности при комбинированной МП является высокоактуальной научно-практической задачей.

Новизна исследования и полученные результаты диссертации

Автором впервые в отечественной клинической практике доказана возможность безопасного применения комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями. Показано, что использование разработанного протокола стратификации риска позволяет прецизионно выбирать метод консервации аллографта печени подгруппы среднего и высокого риска. Впервые научно обоснован и внедрен протокол оценки жизнеспособности аллографтов высокого риска на этапе нормотермической перфузии. Оригинальным открытием автора является выявление «перфузионного» фенотипа РДТП в подгруппе высокого риска (преобладание цитолиза над другими критериями РДТП), который, в отличие от «традиционного» РДТП, не оказывает негативного влияния на клинически значимые послеоперационные результаты и 90-дневную летальность реципиентов и частоту потери трансплантата печени.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты работы расширяют научные представления о патофизиологии ИКРП и механизмах протекции аллографтов печени при различных температурных режимах перфузии. Разработанный алгоритм стратификации риска и критерии жизнеспособности имеют важнейшее

практическое значение: их внедрение позволяет безопасно увеличить донорский пул и улучшить результаты ОТП за счет снижения частоты билиарных осложнений и тяжелых послеоперационных последствий. Результаты работы защищены патентом РФ на изобретение № 2856618.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом проведенных исследований (включено 140 трансплантатов печени, 134 из которых пересажены реципиентам), применением современных лабораторно-инструментальных методов, использованием валидированных шкал (Olthoff, METAVIR, Clavien-Dindo) и корректного математико-статистического анализа (SPSS, StatTech) с проведением однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Логичная интерпретация полученных данных и достаточное количество иллюстративного материала (39 таблиц, 17 рисунков) облегчают восприятие и подтверждают научную состоятельность работы.

Оценка содержания и завершенность исследования

Диссертация М.А. Болдырева построена по классическому принципу, изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, пяти глав собственных исследований, обсуждения, заключения, 5 выводов, 6 практических рекомендаций и списка литературы, включающего 171 источник (8

отечественных и 163 зарубежных). Работа иллюстрирована 39 таблицами и 17 рисунками.

Во **введении** соискатель убедительно обосновывает актуальность темы, ссылаясь на мировой дефицит донорских органов и ограниченную эффективность статической фармакохолодовой консервации (СФК) в отношении аллографтов от доноров с расширенными критериями (ДРК). Четко сформулированы цель, 5 задач исследования, 5 основных положений, выносимых на защиту, и определена научная новизна, в том числе впервые доказана возможность клинического применения комбинированной машинной перфузии (КМП) и разработан протокол оценки жизнеспособности аллографтов печени.

Глава 1 «Изолированная и комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями» (обзор литературы) представляет собой фундаментальный анализ эволюции метода - от первых преклинических исследований до клинического применения гипотермической перфузии. Автор детально разбирает патофизиологию ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения (ИКРП), а также повреждение холангиоцеллюлярного звена и механизмы развития ишемической холангиопатии. Отдельные разделы посвящены методам гипотермической и нормотермической перфузии, управляемому кислородному согреванию, критериям оценки жизнеспособности и концепции безышемической трансплантации/имплантации. Обзор завершается обоснованием необходимости комбинированного подхода и существующих протоколов селекции.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» описывает дизайн ретроспективно-проспективного когортного исследования, в которое включено 140 трансплантатов печени от доноров со смертью головного

мозга с расширенными критериями, 134 из которых были пересажены взрослым реципиентам в хирургическом отделении №2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» в период с февраля 2021 по июнь 2025 года (ретроспективная когорта $n=90$, проспективная $n=50$). Автор подробно описывает оригинальный материально-технический комплекс на базе аппарата искусственного кровообращения с модифицированным комплектом магистралей (патент РФ № 2856618), состав перфузатов, а также целевые параметры перфузии. Четко определены конечные точки: первичная - ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП) по критериям К. Olthoff, вторичные - 90-дневная летальность, потеря трансплантата, тяжелые осложнения по Clavien-Dindo $\geq$ III класса. Статистическая обработка выполнена в SPSS Statistics v.26 и StatTech v.4.9.5 с применением однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа.

Глава 3 посвящена разработке протокола стратификации риска и критериев оценки жизнеспособности. На основе однофакторного анализа ретроспективной выборки ($n=128$) автором выявлены статистически значимые предикторы развития РДТП. С учетом анализа мировой литературы разработан алгоритм стратификации, отраженный в таблице 5, разделяющий доноров на подгруппы среднего риска и высокого риска. Для подгруппы высокого риска модифицированы критерии жизнеспособности на этапе NMP, продемонстрированные в таблице 7.

Глава 4 представляет сравнительный анализ результатов. В проспективной группе все 33 (100%) аллографта подгруппы среднего риска были успешно пересажены, тогда как из 17 аллографтов подгруппы высокого риска 11 (64,7%) достигли критериев жизнеспособности и были трансплантированы, а 6 (35,3%) утилизированы. Неиспользованные

аллографты статистически значимо отличались более длительной холодовой ишемией, уровнем натрия и степенью макростеатоза. В общей группе применение МП ассоциировалось со снижением кровопотери, уменьшением частоты билиарных и тяжелых осложнений через 3 месяца после трансплантации при сопоставимой 90-дневной летальности реципиентов. В подгруппе среднего риска частота РДТП статистически значимо снизилась с 34,4% до 12,1%, билиарных осложнений - с 21,0% до 3,0%, а тяжелых осложнений - с 51,6% до 24,2%. В подгруппе высокого риска, напротив, частота РДТП выросла до 81,8%, однако 90-дневная летальность составила 0% против 11,0% в группе контроля, а частота инфекционных осложнений значимо снизилась до 0%. Многофакторный анализ показал, что в подгруппе среднего риска проведение МП является независимым фактором, снижающим шанс развития РДТП.

Глава 5 «Результаты дополнительного анализа» посвящена разрешению выявленных противоречий. Автор демонстрирует, что в общей группе и подгруппе среднего риска наличие РДТП статистически значимо ухудшало клинически релевантные исходы: увеличивало кровопотерю, частоту инфекционных осложнений, тяжелых осложнений по Clavien-Dindo $\geq$ III класса при выписке и через 3 месяца после трансплантации и койко-день в стационаре. В подгруппе высокого риска РДТП не оказывала значимого влияния на клинически-значимые послеоперационные результаты. При сопоставлении подгрупп среднего и высокого риска после применения МП клинически значимые результаты оказались сопоставимы за исключением частоты РДТП (12,1% против 81,8%) и связанных с ней показателей AUC трансаминаз и МНО. Изучение структуры критериев РДТП (таблицы 38, 39) позволило автору выявить «перфузионный» фенотип РДТП в группе с МП: в 76,9% случаев достигался только критерий высокого цитолиза (в 66,7% случаев - как единственный

критерий), тогда как в группе без перфузии все три критерия Olthoff достигались у 13,8% пациентов, а критерий МНО - у 24,1%.

Обсуждение содержит глубокий анализ полученных результатов в сопоставлении с мировыми данными. Автор обосновывает необходимость разработанного протокола стратификации, сравнивая его с протоколами зарубежных клиник. Подробно обсуждается феномен «замедленного» клиренса лактата аллографтами с высокой степенью макровезикулярного стеатоза (медиана макростеатоза 80% в группе высокого риска) и необходимость модификации критериев жизнеспособности. Применение разработанного в рамках диссертационной работы протокола позволило использовать для трансплантации 64,7% органов, изначально признанных непригодными к использованию, что соответствует и превышает международные данные. Автор честно указывает на ограничения работы: одноцентровой характер, использование аппарата искусственного кровообращения вместо специализированных заводских устройств, малые выборки подгрупп и эксплоративный характер исследования.

Заключение обобщает результаты 134 трансплантаций, проведенных с января 2021 по июнь 2025 года, и подтверждает безопасность и эффективность комбинированной машинной перфузии как вне зависимости от подгруппы риска, так и в выделенных подгруппах. Отмечено, что 88% аллографтов от ДРК были успешно использованы для пересадки, а выявленный «перфузионный» фенотип РДТП влияет на частоту осложнений в меньшей степени, чем «традиционный» РДТП.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и отражают: показания к комбинированной машинной перфузии, объективизацию решения о пригодности аллографта, варианты проведения

КМП в зависимости от подгруппы риска, снижение частоты РДТП, кровопотери, билиарных и тяжелых осложнений в подгруппе среднего риска, снижение инфекционных осложнений в подгруппе высокого риска, а также ведущие факторы снижения шанса РДТП (проведение МП в подгруппе среднего риска и MELD $\geq$ 20 баллов в общей группе - ОШ 0,449, $p=0,043$).

Практические рекомендации содержат конкретные алгоритмы для клиницистов: решение о способе МП после оценки подгруппы риска, целесообразность комбинирования методик, конкретные критерии отнесения донора к подгруппе среднего либо высокого риска, пороговые значения лабораторных показателей и показателей гемодинамики в рамках оценки критериев жизнеспособности трансплантата печени, а также рекомендация по имплантации аллографта в условиях непрерывной машинной перфузии (методики SWIFT и IFLI).

Диссертация оформлена грамотно, принципиальных замечаний по существу работы и оформлению нет.

Таким образом, содержание диссертации полностью раскрывает заявленную тему, логика изложения последовательна, а все представленные данные подтверждены достаточным объемом собственных наблюдений и корректным статистическим анализом.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК (рекомендованных для публикации основных научных результатов

диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук). Получено 2 патента на изобретение.

Публикационная активность автора соответствует объему и характеру выполненного исследования и обеспечивает представление основных результатов диссертации в научной печати.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертационной работы, в кратком изложении содержит все основные результаты, полученные в ходе проведенного исследования, и соответствует паспорту специальности. Автореферат оформлен согласно существующим требованиям. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Болдырева Михаила Александровича «Комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача по разработке и клинической апробации алгоритмов стратификации риска, селекции метода комбинированной машинной перфузии трансплантата и критериев жизнеспособности аллогraftов печени от доноров с расширенными критериями, что позволило безопасно расширить донорский пул и улучшить результаты трансплантаций.

По актуальности, объёму исследований, глубине анализа полученных данных, научной новизне и практическому значению выводов и рекомендаций диссертационная работа Болдырева Михаила Александровича соответствует требованиям п.17 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденным приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и соответствует специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, а её автор, Болдырев Михаил Александрович, достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

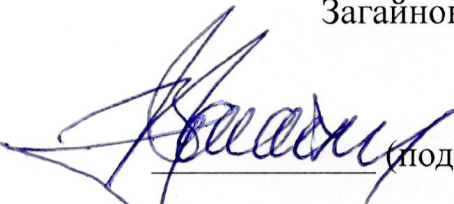
Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии,
директор Института хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский университет» Минздрава России,

доктор медицинских наук

Загайнов В.Е.

«09» 09 2026 г.

 (подпись)

Подпись заведующего кафедрой факультетской хирургии и
трансплантологии, директора Института хирургии и онкологии ФГБОУ ВО
«ПИМУ» Минздрава России, д.м.н. Загайнова Владимира Евгеньевича

«ЗАВЕРЯЮ»

Учёный секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,

к.б.н., доцент

Сорокина Ю.А.

М.П. Почтовый адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.

Телефон: +7 (831) 422-12-50. Эл. почта: kanc@pimunn.net. Сайт: <https://www.pimunn.ru/>