

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением пересадки печени Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Филина Андрея Валерьевича 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**

Современная трансплантология является одним из наиболее значимых направлений клинической медицины, позволяющим существенно продлить жизнь пациентов с терминальными заболеваниями жизненно важных органов. Несмотря на совершенствование хирургической техники, методов интенсивной терапии и иммуносупрессии, развитие трансплантации печени по-прежнему ограничено дефицитом донорских органов.

Одним из перспективных направлений решения данной проблемы является расширение донорского пула за счет использования трансплантатов от доноров с расширенными критериями. Вместе с тем применение таких аллографтов сопряжено с более выраженным ишемически-консервационно-реперфузионным повреждением и с увеличением частоты ранней дисфункции трансплантата печени и ряда послеоперационных осложнений.

Статическая фармакохолодовая консервация длительное время оставалась стандартным методом сохранения донорских органов, однако при использовании субоптимальных трансплантатов ее возможности существенно ограничены. Дополнительной проблемой является субъективность оценки пригодности отдельных донорских органов к трансплантации, вследствие чего могут утрачиваться потенциально жизнеспособные аллографты печени. В этой связи машинная перфузия представляет значительный интерес как метод кондиционирования и

реабилитации трансплантата, а также как инструмент объективной оценки его жизнеспособности.

В современной литературе представлены различные варианты машинной перфузии печени - гипотермическая, гипотермическая оксигенированная, нормотермическая, а также их последовательные комбинации. При этом до настоящего времени отсутствует единый подход к выбору оптимального температурного режима, последовательности применения отдельных методик, длительности процедуры и критериям отбора трансплантатов для машинной перфузии.

Именно решению этих актуальных вопросов посвящена диссертационная работа Болдырева Михаила Александровича, целью которой является улучшение результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями путем применения различных вариантов комбинированной машинной перфузии трансплантатов.

Особую практическую значимость работе придает направленность исследования не только на изучение самого факта применения машинной перфузии, но и на дифференцированный выбор метода консервации в зависимости от степени риска донорского органа, а также на разработку критериев оценки его жизнеспособности.

### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации**

Научная новизна диссертационной работы определяется комплексным подходом к проблеме использования трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями.

Автором разработан протокол стратификации риска и выбора метода консервации трансплантата печени, позволяющие дифференцировать тактику применения комбинированной машинной перфузии. На основании анализа собственной клинической когорты и данных мировой литературы сформированы критерии отнесения доноров к подгруппам среднего и высокого риска.

Впервые в рамках проведенного исследования доказана возможность клинического применения комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями и определены показания к ее проведению. Разработан и научно обоснован алгоритм выбора оптимального метода комбинированной машинной перфузии, а также протокол оценки жизнеспособности трансплантата на этапе нормотермической перфузии.

Заслуживает внимания разработка модифицированных критериев оценки жизнеспособности аллогraftа печени, адаптированных к особенностям исследуемой донорской когорты. Их применение позволило объективизировать решение о пригодности органа к трансплантации.

Важным результатом является стандартизация методики проведения комбинированной машинной перфузии, что создает предпосылки для повышения ее воспроизводимости и более широкого применения в клинической практике.

В исследовании также показана возможность применения методик безышемической имплантации печени (SWIFT и IFLI) в условиях продолжающейся гипотермической оксигенированной и нормотермической перфузии соответственно. При этом сама диссертация рассматривает данные методики как элементы разработанного комплекса хирургических и перфузионных технологий.

Особого внимания заслуживает выявление особенностей ранней дисфункции трансплантата в подгруппе высокого риска. Несмотря на высокую частоту РДТП в подгруппе высокого риска (81,8%), в большинстве случаев реализовывался только критерий выраженного цитолиза. В диссертации показано, что у перфузированных трансплантатов данный фенотип может быть связан с особенностями самой перфузионной технологии и, в частности, с поступлением в системный кровоток перфузата, содержащего повышенные концентрации аминотрансфераз. При этом наличие такого фенотипа не сопровождалось выявленным ухудшением

основных послеоперационных исходов. В то же время, в подгруппе среднего риска использование машинной перфузии привело к снижению частоты РДТП до 12,1%, при этом развитие РДТП в этой подгруппе негативно сказывалось на послеоперационных исходах по результатам проведенного дополнительного анализа, что подчеркивает существование различных фенотипов РДТП.

Таким образом, полученные автором результаты имеют не только прикладное значение для оптимизации сохранения субоптимальных трансплантатов, но и теоретическое значение для понимания особенностей интерпретации критериев ранней дисфункции печени в условиях машинной перфузии.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Научная и практическая значимость диссертационной работы определяется разработкой целостной концепции выбора метода консервации и оценки жизнеспособности трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями.

В работе предложен протокол стратификации риска посмертного донора и алгоритм выбора метода консервации аллографта печени. Практическая ценность данного подхода заключается в возможности дифференцировать подход к селекции способа комбинированной машинной перфузии в зависимости от характеристик конкретного донорского органа, что позволяет рационально использовать материально-технические ресурсы.

Разработанные критерии оценки жизнеспособности трансплантата позволяют принимать решение о возможности его использования на этапе нормотермической машинной перфузии. В исследуемой когорте из 140 трансплантатов 134 были пересажены взрослым реципиентам, тогда как 6 аллографтов были признаны нежизнеспособными на этапе нормотермической перфузии и не использовались для трансплантации.

Одним из наиболее значимых практических результатов является увеличение числа использованных органов. В диссертации показано, что из 50 трансплантатов печени, включенных в программу перфузионной консервации, были использованы 44, то есть 88%. При этом 90-дневная летальность реципиентов и 90-дневная частота потери трансплантата оставались сопоставимыми.

В подгруппе высокого риска из числа органов, первоначально признанных непригодными к использованию всеми центрами трансплантации, удалось успешно пересадить 64,7% аллографтов, причем в этой группе не было случаев смерти или ретрансплантации.

Существенное значение имеет и выявленное снижение частоты ранней дисфункции трансплантата в подгруппе среднего риска при применении машинной перфузии. По результатам многофакторного анализа применение перфузии было ассоциировано со снижением шанса развития РДТП (ОШ 0,301; 95% ДИ 0,091–0,994;  $p = 0,049$ ).

Кроме того, в подгруппе среднего риска применение машинной перфузии сопровождалось статистически значимым снижением частоты билиарных осложнений ( $p = 0,030$ ) и тяжелых осложнений по Clavien–Dindo  $\geq 3A$  при выписке и через 3 месяца после трансплантации ( $p = 0,049$  и  $p = 0,010$  соответственно). В общей группе применение комбинированной машинной перфузии также сопровождалось снижением объема кровопотери, частоты билиарных и тяжелых осложнений, при этом показатели 90-дневной летальности и 90-дневной потери трансплантата оставались сопоставимыми.

Отдельного внимания заслуживает снижение частоты инфекционных осложнений в подгруппе высокого риска при применении машинной перфузии ( $p = 0,009$ ). Автор справедливо рассматривает данный показатель как клинически значимый исход, поскольку в отличие от некоторых лабораторных критериев он непосредственно характеризует течение послеоперационного периода.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о практической ценности разработанного протокола стратификации риска и выбора метода консервации для расширения возможностей использования донорских органов с субоптимальными характеристиками.

### **Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации**

Обоснованность результатов диссертационного исследования определяется последовательной организацией его этапов - от разработки протокола стратификации риска и критериев оценки жизнеспособности до клинического применения разработанного подхода и анализа полученных результатов. Исследование выполнено на клиническом материале, включающем 140 трансплантатов печени от доноров со смертью мозга, из которых 134 были пересажены взрослым реципиентам. Работа включает ретроспективную и проспективную когорты, что позволило провести сравнительный анализ результатов применения комбинированной машинной перфузии и статической фармакохолодовой консервации.

Для статистической обработки использовались параметрические и непараметрические методы, а для оценки факторов, влияющих на развитие РДТП, проведены однофакторный и многофакторный анализы с применением бинарной логистической регрессии. Такой комплекс методов соответствует поставленным задачам исследования.

При этом следует отметить, что автор корректно учитывает ограничения проведенной работы. В частности, исследование имеет одноцентровый характер, подгруппы среднего и особенно высокого риска относительно малочисленны, а рандомизация пациентов между методами консервации не проводилась. Автор также указывает на ограниченную статистическую мощность отдельных анализов и возможность ошибки II рода. Данные ограничения не снижают практической ценности полученных

результатов, но должны учитываться при их интерпретации и экстраполяции на другие центры и популяции пациентов.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению**

Диссертация построена по классическому принципу и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

В работе представлены 5 выводов и 6 практических рекомендаций. Список литературы включает 8 отечественных и 163 зарубежных источника. Диссертация изложена на 164 страницах, содержит 39 таблиц и 17 рисунков.

Во *введении* последовательно представлены актуальность исследования, его цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

*Обзор литературы* содержит сведения об истории и современном состоянии использования перфузионной консервации в трансплантации печени, различных вариантах машинной перфузии, критериях оценки жизнеспособности трансплантатов, безышемической трансплантации и имплантации печени. Детально рассмотрен каждый из изолированных вариантов проведения перфузионной консервации трансплантата печени, создающих основу для комбинированных методик. Особое внимание уделено проблеме выбора оптимального метода машинной перфузии в зависимости от характеристик донорского органа. Дана характеристика наиболее распространенным осложнениям, связанным с ишемически-консервационно-реперфузионным повреждением трансплантата печени.

В главе *«Материалы и методы исследования»* подробно представлены характеристики исследуемой когорты, методика проведения комбинированной машинной перфузии, методы оценки жизнеспособности трансплантата и послеоперационного мониторинга. Наглядно продемонстрирован дизайн проведенного диссертационного исследования.

Особое внимание уделено демонстрации применяемого для проведения перфузионной консервации материально-технического комплекса с последующей схематической визуализацией.

В *третьей главе* на основании проведенного автором литературного обзора и многофакторного анализа, направленного на поиск факторов риска развития ранней дисфункции трансплантата печени, разработан алгоритм стратификации риска посмертного донора и алгоритм селекции метода консервации; разработаны модифицированные критерии оценки жизнеспособности трансплантата на нормотермическом этапе комбинированной машинной перфузии.

*Четвертая глава* посвящена сравнительному анализу результатов применения машинной перфузии в общей группе и в подгруппах среднего и высокого риска. Применение разработанного протокола позволило использовать 88% трансплантатов, включенных в программу перфузионной консервации, а в подгруппе высокого риска - успешно трансплантировать 64,7% органов, первоначально признанных непригодными к использованию всеми центрами трансплантации. При этом основные показатели ранней летальности и потери трансплантата оставались сопоставимыми. Показано снижение шанса развития РДТП в подгруппе среднего риска при использовании машинной перфузии примерно в 3,3 раза.

*Пятая глава* представляет дополнительный анализ клинической значимости РДТП, сопоставимости результатов в подгруппах риска и структуры различных фенотипов ранней дисфункции. Важным научным результатом является установление особенностей ранней дисфункции трансплантата при использовании комбинированной машинной перфузии. Выявленная высокая частота РДТП в подгруппе высокого риска преимущественно обусловлена критерием выраженного цитолиза и, по данным проведенного анализа, не сопровождалась ухудшением основных клинических исходов. Одновременно в подгруппе среднего риска применение

машинной перфузии было связано со снижением шанса развития РДТП примерно в 3,3 раза.

В разделе «*Обсуждение*» автор сопоставляет полученные результаты с данными мировой литературы и критически оценивает ограничения исследования, включая одноцентровый характер работы, небольшой объем отдельных подгрупп и особенности используемых критериев расширенного донорства. Автором проанализировано два наблюдения, полученных в ходе выполнения диссертационной работы и имеющих противоречивый характер: так, снижение шанса развития ранней дисфункции трансплантата печени при индексе MELD более или равном 20 баллам в общей группе может быть связано с предвзятостью селекции реципиентов, согласно которой более тяжелым реципиентам старались не распределять органы подгруппы высокого риска; в свою очередь, высокая частота ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе высокого риска на фоне сопоставимых результатов трансплантации печени и 90-дневной летальности реципиентов и частоте потери трансплантатов может быть связана с особенностью имплантации печени в условиях непрерывной перфузии, предполагающей попадание насыщенного трансаминазами перфузата в системный кровоток реципиента, что подтверждено результатами дополнительного анализа, где наличие ранней дисфункции трансплантата печени не оказывало влияния на клинически значимые результаты трансплантации печени.

«*Выводы*» соответствуют поставленным задачам и целям диссертационного исследования, логически вытекают из анализа полученных данных, их достоверность не вызывает сомнений.

«*Практические рекомендации*» четко оформлены, логичны, обоснованы полученными результатами и могут быть использованы в специализированных трансплантационных отделениях и отделениях трансплантологии.

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

### **Публикации основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в соответствующий перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Получено 2 патента Российской Федерации 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 диссертации. В автореферате логично и четко изложены результаты диссертационной работы, которые в полной мере отражают достижения поставленных целей и задач исследования. Весомый личный вклад диссертанта в развитие отечественной клинической трансплантологии отражен в автореферате списком публикаций по теме диссертации. Автореферат оформлен согласно существующим требованиям. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Болдырева Михаила Александровича на тему «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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача – совершенствование подходов к использованию трансплантатов печени от

доноров с расширенными критериями посредством дифференцированного применения комбинированной машинной перфузии.

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.

Заведующий отделением пересадки печени  
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,  
доктор медицинских наук



А.В. Филин

Подпись д.м.н. Филина А.В. «заверяю»

Ученый секретарь  
Начальник научно-образовательного центра  
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»  
д.м.н., доцент



А.А. Михайлова

03.09.2026

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»  
Почтовый адрес: 119435, г. Москва, Абрикосовский переулок, 2, 1  
Телефон: +7 (499) 708-33-03  
Электронная почта: [nrcs@med.ru](mailto:nrcs@med.ru)  
Адрес в сети интернет: <https://med.ru>