

«Утверждаю»
Проректор
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
по научной работе и инновациям

Д.м.н.,

Мирзаев К.Б.

2022г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Разработка и обоснование комплексного подхода к
повышению эффективности трансплантации почки» выполнена на кафедре
хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации и в подразделении
«Наука» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
«Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента
здравоохранения города Москвы.

В период подготовки диссертации Дроздов Павел Алексеевич работал в
Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская
клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения
города Москвы в отделении трансплантации органов № 20 в должности
заведующего отделением с 20.07.18 по настоящее время.

С 01 октября 2021 года работает старшим научным сотрудником в подразделении “Наука” Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

С 01 сентября 2022 года по настоящее время работает в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности ассистента кафедры хирургии на 0,25 ставки по совместительству.

В 2011 году закончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

Диссертация “Хирургическое лечение больных метастатическим колоректальным раком печени” на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – Хирургия и 14.01.12 - Онкология защищена в диссертационном совете Д 208.071.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2019 году (решение Диссертационного совета от 15 мая 2019 г. № 1, диплом кандидата медицинских наук КАН № 004863).

Научный консультант:

- Шабунин Алексей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Основное место работы: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач.

Работа по совместительству: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы:

Диссертация «Разработка и обоснование комплексного подхода к повышению эффективности трансплантации почки» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема трансплантации солидных органов, разработана концепция трансплантации почки, сутью которой является анализ применения технологий улучшающих качество почечного трансплантата и предложены к использованию наиболее оптимальные из них: машинная оксигенированная холодовая перфузия почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения, устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии, персонализированный подход к назначению стартовой дозы ингибитора кальциневрина, использование алпростадилла у реципиентов почечного трансплантата.

Доказано, что модифицируемыми факторами риска развития отсроченной функции почечного трансплантата являются: время статической холодовой консервации почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями более 10 часов, время вторичной тепловой ишемии более 45 минут, концентрация такролимуса более 25 нг/мл, индекс резистентности более 0,8.

Определено, что развитие отсроченной функции почечного трансплантата ассоциируется с высоким риском развития ранних послеоперационных осложнений и достоверно худшей отдаленной выживаемостью почечных трансплантатов.

Разработана методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения, которая позволяет достоверно снизить время статической холодной консервации, тяжесть ишемическо-реперфузионного повреждения и риск развития отсроченной функции почечного трансплантата с 45 до 19%.

Разработано оригинальное устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата, позволяющее на протяжении всего времени, необходимого для формирования сосудистых анастомозов, поддерживать среднюю температуру почечного графта 6,4 С, что позволяет снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата с 22,1% до 6,4%.

Разработан персонализированный алгоритм назначения стартовой дозы такролимуса, применение которого позволяет снизить частоту развития гипериммуносупрессии с 88,3% до 30,9%, что ассоциируется с низким риском развития отсроченной функции почечного трансплантата – 17,8%.

Определено, что показанием для назначения постоянной инфузии алпростадилла в раннем послеоперационном периоде является повышение индекса сосудистого сопротивления почечной артерии более 0,8.

Разработан протокол комплексной профилактики развития отсроченной функции почечного трансплантата, применение которого при использовании доноров со смертью мозга позволяет снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата до 11,4%, частоту развития послеоперационных осложнений до 6,8%. Применение данного протокола

при использовании почечных трансплантатов, полученных от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности, позволяет полностью избежать рисков развития первично-нефункционирующего трансплантата, а также снизить частоту отсроченной функции до с 66,6 до 33,3%.

**Личное участие соискателя ученой степени в получении
результатов, изложенных в диссертации:**

Личный вклад соискателя ученой степени доктора наук заключается в формулировании научной идеи оценки технологий сохранения почечных трансплантатов на основе анализа ближайший послеоперационных результатов. Автор лично провел анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме диссертации, сформулировал проблему и обосновал степень ее разработанности, в соответствии с чем сформулировал цель и задачи исследования. Автором лично разработан дизайн исследования, определены методы диагностики и лечения, проведено обследование, лечение и наблюдение за пациентами.

Автор выполнял операции трансплантации почки, разработал методику машинной оксигенированной перфузии, устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии, протокол персонализированного назначения стартовой дозы такролимуса, выполнял цистоскопии и удаление стента из мочеточника трансплантата, проводил лечение в послеоперационном периоде.

Самостоятельно провел анализ полученных результатов и их статистическую обработку, на основании чего сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Дроздов П.А. самостоятельно подготовил основные публикации по теме диссертации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований
обоснована комплексным методологическим подходом к решению поставленных задач, корректным числом наблюдений (478 человек),

использованием современных методик сбора и обработки исходной информации, представительных выборочных совокупностей с обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения; групп сравнения; современных информативных методов исследования и лечения, соответствующие целям и задачам (клинический, патоморфологический и статистический методы исследования, трансплантация почки, машинная оксигенированная перфузия). Результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Полученные результаты обрабатывались при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версия 6.1, StatSoft Inc. 2016г, (США). В качестве уровня статистической значимости принимали $p < 0.05$.

Новизна и практическая значимость работы:

Теоретическая основа работы построена на известных данных о преимуществе перфузионных технологий перед статической холодной консервацией (Juriasingani S., 2019), а также накопленных к настоящему времени знаниях о гипотермической машинной оксигенированной перфузии почечных трансплантатов (Kох J., 2018, Jochmans I., 2020).

Сформулирована концепция комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата для улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Полученные данные сопоставимы с результатами опубликованных ранее работ по данной проблеме (Нестеренко И.В., 2008, Мойсюк Я.Г., 2014), но при этом, в отличие от них, научной новизной обладают следующие результаты, полученные автором:

На основании анализа оперативных вмешательств по трансплантации почки определены факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата и ее влияние на отдаленные результаты лечения.

Разработана оригинальная методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата.

Доказано влияние машинной оксигенированной холодной перфузии на сохранение митохондрий в клетках почечного трансплантата.

Разработано устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата и определено его влияние на температуру почечного трансплантата в процессе формирования сосудистых анастомозов.

Определены факторы, влияющие на суточную дозу ингибитора кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата.

Впервые внедрена в клиническую практику оригинальная методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Определены показания для использования машинной оксигенированной холодной перфузии при трансплантации почки.

Разработан и внедрен персонализированный алгоритм назначения продленной формы ингибитора кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата, позволяющий снизить риск гипериммуносупрессии.

Определено влияние постоянной инфузии алпростадилла на частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата при повышенном индексе сосудистого сопротивления.

Разработан и впервые внедрен в клиническую практику комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что новые научные данные, касающиеся профилактики отсроченной функции почечного трансплантата, а также основные результаты, положения и выводы диссертации включены в лекционный курс "Трансплантация почки", в раздел № 9 «Хирургия органов

брюшной полости» Основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Хирургия»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Хирургия». Научная и практическая значимость работы подтверждается их внедрением в повседневную деятельность отделения трансплантации органов и/или тканей № 20 ГКБ им. С.П. Боткина (акт внедрения в практику 10.09.2021)

Ценность научных работ соискателя:

Полученные результаты расширяют возможности и перспективы дальнейших исследований в данном направлении другими научными коллективами.

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии предложенного протокола на частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата, полученного как от доноров со смертью мозга, так и с необратимой остановкой сердечной деятельности, что позволяет расширить пул эффективных доноров почки, повысив тем самым доступность трансплантологической помощи, а также улучшить результаты отдалённой выживаемости почечных трансплантатов.

Ценность диссертационной работы обусловлена возможностью применения полученных результатов в практике хирургических отделений.

Рекомендации по профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата позволяют улучшить результаты хирургического лечения пациентов с терминальной ХПН.

Соответствие диссертации требованиям, установленным в п.14

Положения о присуждении ученых степеней

Проверка текста диссертации на оригинальность проведена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российская

государственная библиотека» (заключение об оригинальности № 2023-ИМ-67568). Полная проверка показала, что «оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, в проверяемом документе составляет 92,92%, оставшимся 7,08% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов. По результатам экспертного анализа на использование заимствования материала без ссылки на автора и источник заимствования диссертация признана оригинальной (обладает высокой степенью оригинальности)».

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученой степени, утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013г., (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам.

Научная специальность, которой соответствует диссертация:

Диссертация «Разработка и обоснование комплексного подхода к повышению эффективности трансплантации почки» соответствует паспорту научной специальности: 3.1.14. - «Трансплантология и искусственные органы» и направлению исследования: п. № 3 «Теоретическая и экспериментальная разработка и применение в клинической практике методов консервации и реабилитации донорских органов, тканей», п. № 4 «Теоретическая и экспериментальная разработка и создание аппаратов и систем, заменяющих жизненно важные органы и отдельные их функции; клиническое применение. Исследования в области создания материалов для искусственных органов».

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем:**

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 12 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Наиболее полно основные научные положения диссертации изложены в следующих работах:

1. Дроздов П.А. Программа трансплантации Боткинской больницы: опыт 100 трансплантаций солидных органов [Текст] / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С.// Вестник трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,601), Т. 22, № 1, 2020, С. 55-58. 4/0,57 с.
2. Дроздов П.А. Раннее удаление внутреннего мочеточникового стента после трансплантации почки [Текст] / Шабунин А.В., Еремин Д.А., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Астапович С.А.// Трансплантология (импакт-фактор 0,612), Т. 13, № 4, 2020, С. 278-285, 8/1,33 с.
3. Дроздов П.А. Клинический случай успешного применения VАС-терапии у пациента в инфекцией послеоперационной раны после трансплантации трупной почки [Текст] / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Подкосов О.Д., Еремин Д.А., Нестеренко И.В., Макеев Д.А.// Альманах клинической медицины (импакт-фактор 0,622), Т. 48, № 3, 2020, С. 225-229, 5/0,7 с.
4. Дроздов П.А. Одномоментная лапароскопическая билатеральная нефрэктомия у больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек как подготовка к трансплантации почки [Текст] / Шабунин А.В., Серегин А.В., Серегин А.А., Нестеренко И.В., Лоран О.Б.// Урология (импакт-фактор 0,729), № 6, 2020, С. 19-22, 4/0,7 с.
5. Дроздов П.А. Преимущества VАС-терапии перед стандартными методами лечения инфицированных и длительно незаживающих ран после трансплантации почки [Текст] / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Подкосов О.Д., Паклина О.В.,

- Нестеренко И.В., Макеев Д.А.// Вестник трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,601), Т. 23, № 1, 2021, С. 24-29. 6/0,9 с.
6. Дроздов П.А. Лечебно-диагностический алгоритм лечения лимфоцеле у реципиентов почечного трансплантата [Текст] / Шабунин А.В., Араблинский А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Румер В.Б., Журавель О.С.// Медицинская визуализация (импакт-фактор 0,521), Т. 25, № 2, 2021, С. 42-49. 8/1,15 с.
7. Дроздов П.А. Методические рекомендации гипотермической оксигенированной перфузии почечного трансплантата [Текст] / Шабунин А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Пинчук А.В.// Методические рекомендации, Т. 29, 2021.
8. Дроздов П.А. Первый опыт применения машинной холодной оксигенированной перфузии почечного трансплантата от доноров с расширенными критериями [Текст] / Шабунин А.В., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Карапетян Л.Р., Астапович С.А.// Вестник трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,601), Т. 24, № 1, 2022, С. 143-150, 8/1.
9. Дроздов П.А. Способ гипотермической оксигенированной перфузии в трансплантации печени и почки / Шабунин А.В., // Патент на изобретение № 2773291 от 01.06.22.
10. Дроздов П.А. Посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов почечного трансплантата: его особенности и наши возможности [Текст] / Митченко Ю.И., Аметов А.С.// Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение (импакт-фактор 0,430), Т.11, № 2 (39), 2022, С.83-87, 5/1,66.
11. Дроздов П.А. Медикаментозная коррекция индекса резистентности почечного трансплантата для снижения частоты развития отсроченной функции графта [Текст] / Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Астапович С.А.// Нефрология и диализ (импакт-фактор 0,519), Т.24, № 2, 2022, С.394-395, 2/0,4.
12. Дроздов П.А. Асистолическое донорство почек с использованием автоматизированной системы компрессии грудной клетки и машинной

оксигенированной холодной перфузии (первый опыт в Российской Федерации) [Текст] / Шабунин А.В., Минина М.Г., Севостьянов В.М., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С.// Вестник трансплантологии и искусственных органов (импакт-фактор 0,601), Т. 24, № 2, 2022, С. 102-107, 6/0,85.

13. Дроздов П.А. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора [Текст] / Шабунин А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Астапович С.А.// Трансплантология (импакт-фактор 0,612), Т. 14, № 3, 2022, стр. 265-277, 13/2,15.

14. Дроздов П.А. Профилактика раневых инфекционных осложнений трансплантации почки посредством интраоперационной санации мочевого пузыря раствором антисептика на основе полигексанида [Текст] / Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Соломатин Д.А., Лиджиева Э.А.// Московских хирургический журнал, №3, 2022, С. 36-42. (импакт-фактор 0,200).

15. Дроздов П.А. Устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии при трансплантации почки / Шабунин А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Астапович С.А. // Патент на изобретение № 2783671 от 15.11.22.

В опубликованных работах и автореферате диссертации основные научные положения диссертации изложены полно.

Основные результаты работы доложены в виде научных докладов на:

- IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.)
- XVII Ассамблее “Здоровье Москвы” (Москва, 2018)
- Научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню почки “Здоровье почки всем и везде” (Москва, 2019)
- XIV Общероссийской научно-практической конференции Российского диализного общества (Москва, 2019)
- IV Российском национальном конгрессе с международным участием “Трансплантация и донорство органов” (Москва, 2019)
- Форуме организаторов здравоохранения (Москва, 2020)

- Научно-практической конференции “Актуальные вопросы нефрологии, диализа и трансплантации” (Московская область, 2021)
- I Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2021)
- VIII Конгрессе Московских хирургов “Инновации и практика. Новая реальность” (Москва, 2021)
- V Российском национальном конгрессе “Трансплантация и донорство органов” (Москва, 2021)
- XVII Общероссийской научно-практической конференции Российского диализного общества (Москва, 2022)
- X Научно-практическая конференция с международным участием “Трансплантационные программы в современных реалиях” (Москва, 2022)
- XI Всероссийский съезд трансплантологов с международным участием (Москва, 2022)
- III Съезд хирургов Казахстана с международным участием “Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии” (Алма-Аты, 2022)
- III Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2022)

Диссертация Дроздова Павла Алексеевича «Разработка и обоснование комплексного подхода к повышению эффективности трансплантации почки» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы. Медицинские науки.

Заключение принято на совместной научной конференции кафедры хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы. Присутствовало на заседании 40 человек, докторов наук – 18,

из них по специальности 3.1.9 – Хирургия – 12, по специальности 3.1.14 - трансплантология и искусственные органы – 5. Результаты голосования: «за» - 40 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 10 от 08 ноября 2022 г.

Долидзе Давид Джонович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры хирургии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласен на обработку персональных данных _____
Подпись д.м.н., профессора Долидзе Давида Джоновича заверяю:



Чеботарева Татьяна Александровна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Учёный секретарь

Информация о лице, утвердившем Заключение ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России:

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись проректора по научной работе и инновациям, доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:



Чеботарева Татьяна Александровна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Учёный секретарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

E-mail: rmapo@rmapo.ru

www.rmapo.ru