

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Аكوпова Андрея Леонидовича на диссертацию Пашкова Ивана Владимировича на тему: «Пути улучшения результатов трансплантации лёгких», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14. – трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы выполненной работы

Отечественная школа торакальной хирургии имеет богатейшую историю. Фундаментальные труды, монографии и публикации Юдина Сергея Сергеевича («Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода» 1954 г.), Углова Фёдора Григорьевича («Резекция лёгких» 1950 г.), Колесникова Ивана Степановича («Резекция лёгких» 1960 г., «Руководство по лёгочной хирургии» 1969 г.) и других корифеев во многом определили пути и перспективы развития торакальной хирургии на десятилетия вперёд. Среди упомянутых имён, достойное место принадлежит Демихову Владимиру Петровичу и его основополагающему, фундаментальному труду - «Пересадка жизненно-важных органов в эксперименте» (1960 г), получившему всемирное признание и известность. Владимира Петровича считали своим учителем Майкл Дебейки, Кристиан Бернард, выполнивший первую в мире трансплантацию сердца человеку (1967 г.); Джеймс Харди, предпринявший первую в истории трансплантацию лёгких человеку (1963 г.). Владимир Петрович в эксперименте доказал практическую возможность и эффективность трансплантации сердца, печени, лёгких и других солидных органов и их комбинаций, что во многом предопределило возникновения и дальнейшего развития трансплантологии как клинической дисциплины и отдельного раздела медицины.

Несмотря на очевидный приоритет отечественной науки в лице В.П. Демихова, клиническая трансплантация лёгких в РФ является сравнительно молодым направлением для отечественной медицины, что диктует необходимость интенсификации усилий для его развития, чему и посвящена квалификационная работа Пашкова Ивана Владимировича на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Научная новизна

Диссертантом собраны, структурированы и подвергнуты всестороннему анализу данные о наиболее крупной в России на текущий момент моноцентральной когорте реципиентов донорских лёгких, репрезентативный характер которой позволил достигнуть поставленных целей, решить поставленные задачи и получить ценные научные и клинические результаты.

В ходе выполнения диссертационной работы осуществлён комплексный сравнительный анализ данных, полученных в результате клинического и лабораторно-инструментального мониторинга, а также зафиксированных событий и различных сценариев развития раннего послеоперационного этапа у реципиентов легочного аллотрансплантата. Данная аналитическая работа позволила выделить специфические факторы-предикторы, указывающие на высокую вероятность неблагоприятного исхода лечения.

Проведена оценка отдалённых последствий использования экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) непосредственно во время хирургического вмешательства, а также в пролонгированном режиме в раннем посттрансплантационном периоде. По итогам исследования подтверждена обоснованность внедрения данной методики в стандартный протокол ведения пациентов для предупреждения тяжелых форм первичной дисфункции пересаженного органа.

Обоснована результативность и практическая значимость применения отдельного двустороннего торакотомного доступа при выполнении билатеральной трансплантации лёгких. Доказано его явное превосходство над классическим хирургическим доступом по типу «раковины моллюска» (Clam-shell).

Разработан, официально зарегистрирован в качестве интеллектуальной собственности и успешно интегрирован в повседневную практику профильного отделения новый авторский способ формирования бронхиального анастомоза, применяемый при реконструкции дыхательных путей.

Впервые выявлена прогностическая значимость эпигенетических и протеомных биомаркеров, позволяющих с высокой точностью прогнозировать развитие обструктивных нарушений бронхиального дерева после проведения трансплантации легкого. На базе этих научных открытий разработаны неинвазивные диагностические системы, защищенные патентами Российской Федерации под номерами №2750973, №2759048 и №2760195.

Кроме того, установлена высокая эффективность комбинированного терапевтического подхода к лечению стенотических осложнений, предусматривающего одновременное применение эндопротезирования бронхов и фармакологической блокады сигнальных путей клеточной пролиферации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная новизна и практическая ценность выполненного диссертационного исследования представляются несомненными. Идентифицирована ключевая значимость предтрансплантационных условий и факторов, возникающих после пересадки органа, для формирования как ближайших, так и отдаленных исходов хирургического лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний. На основе этих данных сформулирована комплексная многокомпонентная система по целенаправленной коррекции указанных модифицируемых параметров.

В рамках хирургических инноваций реализован ряд принципиальных решений:

- Внедрён в клиническую практику отдельный двусторонний боковой торакотомный доступ.
- Применена новая техника реконструкции бронхиального дерева, которая минимизирует вероятность развития несостоятельности бронхиального анастомоза.
- Доказана результативность и безопасность использования донорского аллоперикарда для пластики дефектов ствола или ветвей легочной артерии трансплантата, а также предсердно-венозной площадки. Это позволило успешно задействовать пул изначально отбракованных органов донора, ранее считавшихся непригодными к имплантации.

- Подтверждена практическая возможность выполнения артериальной реконструкции у пациентов, имеющих сопутствующую легочную гипертензию и аневризматические изменения собственных лёгочных артерий.
- Для лобарных трансплантатов разработаны способы бронхиальной реконструкции с учетом асимметрии калибра дыхательных путей реципиента и донора.

С целью обеспечения малоинвазивного контроля разработан оригинальный дуплексный диагностический алгоритм. Он базируется на количественном определении уровней микроРНК-339 и галектина-3. Получаемые показатели выступают в роли прогностического маркера, позволяющего объективно определить необходимость назначения инвазивных процедур — бронхоскопии и трансбронхиальной биопсии — пациентам-реципиентам.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации.

Обоснованность сформулированных научных тезисов, итоговых заключений и предложенных практических рекомендаций является неоспоримой. Она базируется на тщательно проработанной методологической архитектуре исследования, выстроенной по схеме от первичного выявления факторов риска к последующей разработке стратегий по их коррекции.

Представленный труд опирается на репрезентативную клиническую базу, включающую данные 134 пациентов, перенёсших аллотрансплантацию легких. Автором детально проанализирован исходный массив клинико-лабораторных и инструментальных показателей кандидатов на проведение пересадки органа. Кроме того, проведена систематизация и глубокая оценка динамики состояния реципиентов легочного трансплантата в ходе непрерывного мониторинга на всех последующих стадиях оказания медицинской помощи после хирургического вмешательства.

Аналитический блок работы реализован с привлечением широкого спектра инструментов медицинской статистики, включая как параметрические, так и непараметрические методы обработки полученных данных. Для определения прогностической ценности статистически значимых переменных были задействованы модели бинарной логистической регрессии и ROC-анализ. Применение данного аналитического аппарата позволило верифицировать полученные результаты и сформировать выводы, достоверность которых не подлежит сомнению.

Оценка содержания диссертации, её завершенности в целом, замечания по оформлению

Структура диссертационного исследования соответствует традиционному академическому формату. Работа включает введение, аналитический обзор литературных источников, раздел с описанием клинической базы и методологического инструментария, а также главу, посвящённую результатам собственных наблюдений. В рамках представленного эмпирического материала наглядно проиллюстрированы три развернутых клинических наблюдения. Далее следует глава, в которой производится интерпретация собранных данных и дается оценка результативности предложенных методик по оптимизации процесса пересадки лёгких. Завершают рукопись восемь итоговых выводов, блок практических рекомендаций, библиографический указатель, содержащий

перечень из 328 наименований (59 публикаций отечественных авторов и 269 зарубежных), а также приложения.

Общий объем рукописного текста составляет 274 страницы стандартного печатного формата. Иллюстративный материал представлен 70 таблицами и 38 иллюстрациями. Оформление текстовой части работы полностью отвечает действующим нормативам ГОСТа для научных квалификационных трудов.

Во «Введении» сформулирована актуальность, новизна и практическая значимость диссертационного исследования.

Глава «Обзор литературы», закономерно открывается рассмотрением фундаментального вклада отечественной медицинской школы в лице выдающихся деятелей торакальной хирургии и трансплантологии, чей труд заложил концептуальную основу для последующего становления трансплантации лёгких как самостоятельного раздела клинической трансплантологии.

Далее последовательно излагаются современные сведения и алгоритмы выбора лечебной тактики у пациентов с терминальной стадией прогрессирующей дыхательной недостаточности на фоне хронических заболеваний лёгких. Проводится детальный анализ известных прогностических факторов, которые на различных этапах обследования и лечения оказывают влияние на клинический статус пациента и результаты лечения в целом. Четко обозначена их роль и степень участия в формировании рисков развития осложнений и неблагоприятных исходов.

Прослежена эволюция методологических подходов к выполнению ключевых этапов сосудистой и бронхиальной реконструкции в ходе аллотрансплантации. Отдельное внимание уделено оценке значимости экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которая рассматривается не только как инструмент обеспечения условий для выполнения самого хирургического вмешательства, но и как критически важный компонент ведения раннего послеоперационного этапа. Представлены перспективные результаты лабораторных исследований специфических осложнений после пересадки солидных органов, базирующиеся на количественной оценке экспрессии отобранных молекулярно-генетических маркеров.

В заключительной части литературного обзора приводятся актуальные статистические данные по показателям долгосрочной выживаемости реципиентов в общей популяции, а также в отдельных когортах, сформированных исходя из характера первичного заболевания по данным регистра международного общества трансплантации сердца и лёгких. На основе систематизации этих сведений чётко формулируется центральная научная проблема и основная задача диссертационной работы: идентификация совокупности предикторов и обстоятельств, определяющих показатели выживаемости (результативность трансплантации легких), а также разработка методов их целенаправленной коррекции для достижения благоприятного результата лечения.

В главе «Материалы и методы исследования» приведена детальная медико-демографическая и клиническая характеристика когорты из 134 реципиентов, перенесших аллотрансплантацию легких на базе НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Изложен протокол комплексного диагностического обследования, результаты которого служили определяющим

фактором при выборе лечебной стратегии, включая установление показаний и противопоказаний для проведения трансплантации. Проиллюстрированы последовательные этапы предоперационной подготовки пациентов в рамках исследуемой выборки.

Особое внимание уделено специфике и критическим точкам алгоритма принятия решения о подключении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) непосредственно в процессе хирургического вмешательства, а также описаны принципы послеоперационного мониторинга состояния больных, нацеленного на максимально раннее выявление потенциальных осложнений.

Подробно проанализирован арсенал методов лабораторной верификации специфических посттрансплантационных патологий с использованием анализа профиля микроРНК и других специфических некодирующих молекул.

Систематизация сведений, представленных в данном разделе, позволила сформировать интегрированный клинико-лабораторно-инструментальный комплекс для объективизации оценки статуса пациента в пре- и посттрансплантационном периодах. Кроме того, был создан эффективный рабочий инструмент для ранней диагностики и непрерывного контроля динамики развития послеоперационных событий на всех уровнях оказания медицинской помощи лицам, получившим донорские легкие.

В третьей главе, диссертации, где излагаются результаты трансплантации легких, представлен сравнительный анализ исходов хирургического лечения в зависимости от выбранной лечебной стратегии. Сопоставление проводилось по объему аллотрансплантации, типу используемого хирургического доступа и применению экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Особое место занимает подробное описание и клиническая верификация новой методики бронхиальной реконструкции при пересадке легких. Приведенные клинические наблюдения иллюстрируют применение сосудистых реконструктивно-пластических приемов на этапе подготовки легочного аллотрансплантата к имплантации, а также при выполнении лобарной трансплантации с использованием графта, полученного от донора, который изначально расценивался как непригодный для изъятия органов. Данные случаи наглядно отражают эволюцию хирургической техники и расширение границ их возможностей, включая вектор на целенаправленное увеличение числа проводимых операций за счёт коррекции анатомических дефектов донорских легких, ранее исключавших возможность их безопасного применения.

Особый акцент сделан на демонстрации первого и единственного на сегодняшний день в Российской Федерации успешного клинического случая симультанной пересадки легких и печени у пациента педиатрического профиля. Этот пример подчеркивает первостепенную важность персонализированного подхода к ведению больного, что выразилось в заблаговременном скрупулезном планировании всех стадий предтрансплантационной подготовки и строгой регламентации последовательности этапов комбинированного оперативного вмешательства.

Критической оценке был подвергнут опыт интра- и послеоперационного использования экстракорпоральной мембранной оксигенации. Изучение структуры осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и на более поздних этапах наблюдения позволило сформировать

четкое представление об основных факторах и условиях, определяющих непосредственные и отдаленные результаты пересадки легких. Полученные эмпирические данные послужили основой для формирования направлений дальнейших изысканий, направленных на поиск методов решения выявленных проблем и оценку результативности предложенных способов оптимизации, что логически продолжено автором в четвертой главе исследования под названием «Анализ событий и оценка путей улучшения результатов трансплантации лёгких».

В четвёртой главе, в структуре событий раннего послеоперационного этапа, оказывающих определяющее влияние на непосредственные и отдаленные итоги трансплантации легких, а также на общую результативность медицинской помощи, были верифицированы следующие факторы: развитие тяжелой первичной дисфункции пересаженных лёгких, возникновение тяжёлых раневых осложнений в области торакотомного доступа и несостоятельность бронхиального анастомоза. В качестве ключевой причины, диктующей исходы в долгосрочной перспективе наблюдения, идентифицированы бронхиальные сенозы с тенденцией к рецидивирующему течению.

Достоверная статистическая значимость перечисленных обстоятельств в отношении вероятности неблагоприятного прогноза была подтверждена статистически. Это позволило обосновать необходимость разработки и интеграции эффективных методов их предупреждения и терапии в качестве приоритетных направлений поиска способов улучшения результатов аллотрансплантации лёгких. Данный вектор характеризует логику автора представленной научной работы как последовательное движение от идентификации и стратификации рисков — к созданию технологий их профилактики и лечения. Опираясь на данную методологию, автор:

1. Доказал целесообразность, безопасность и эффективность периоперационного и пролонгированного послеоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для минимизации риска развития тяжелых форм первичной дисфункции легочного трансплантата.
2. Обосновал выбор отдельной двусторонней боковой торакотомии при выполнении последовательной пересадки; позволил существенно снизить частоту тяжелых раневых осложнений, сократить продолжительность респираторной реабилитации за счет сохранения каркасной функции грудной клетки и уменьшения интенсивности болевого синдрома.
3. Разработал и внедрил новый способ бронхиальной реконструкции с использованием непрерывных обвивных швов, обеспечил абсолютную герметичность зоны анастомоза и исключил случаи его несостоятельности.
4. Представил концепцию использования донорского аллоперикарда в качестве пластического материала для сосудистой реконструкции, позволяющей восстанавливать целостность структур корня донорского органа, тем самым нивелируя риски развития сосудистых осложнений в зоне имплантации.

Совокупность вышеперечисленных хирургических нововведений оптимизировала профиль безопасности вмешательства. Это привело к минимизации частоты жизнеугрожающих состояний (тяжелые раневые осложнения, несостоятельность анастомоза, сосудистые катастрофы) либо

обеспечило эффективный контроль над тяжестью течения наиболее прогностически неблагоприятных осложнений (первичная дисфункция трансплантата).

В контексте отдаленного периода наблюдения улучшение результатов было достигнуто за счет внедрения комбинированного метода лечения рецидивирующих бронхиальных стенозов. Сочетание методов интервенционной бронхологии с длительным курсовым приемом ингибиторов пролиферативного сигнала достоверно снизило частоту повторных эпизодов сужения просвета бронхов, которые являются одной из ведущих причин летальности в поздние сроки.

Понимая, что успех терапии напрямую зависит от сроков выявления патологии, автор разработал и апробировал новую лабораторную методику их скрининга. Она базируется на количественном определении в крови протеомного биомаркера растворимой формы Галектина-3 и уровня экспрессии микроРНК-339. Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией данных молекул и риском формирования бронхиальных стенозов. Выявлен эффект потенцирования диагностической точности при совместном использовании обоих маркеров. Показатели чувствительности и специфичности дуплексного теста составили 83% и 82% соответственно (общая эффективность — 80%). Эти данные позволяют рекомендовать измерение уровней указанных биомаркеров в качестве перспективного инструмента скрининга и ранней диагностики группы риска по развитию данного осложнения.

В «**Заключении**» автор резюмирует проделанную работу, суммирует и обобщает полученные результаты, представляя их в виде совокупности эффективны целенаправленных приёмов по улучшению непосредственных и отдалённых результатов трансплантации лёгких.

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

«**Практические рекомендации**» чётко оформлены, логичны и обоснованы полученными результатами и могут быть использованы в специализированных трансплантационных отделениях и/или отделениях торакальной хирургии.

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

Публикации основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 72 научные работы, из них 20 статей в российских и зарубежных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им.ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, 6 патентов на изобретения, 1 патент на полезную модель, 2 свидетельства о регистрации базы данных

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат исчерпывающе раскрывает ключевые положения диссертационного исследования. Структура и стилистическое исполнение автореферата строго соответствуют действующим стандартам, существенных дефектов в его подготовке не обнаружено.

Рецензируемый диссертационный труд отличается высокой научно-практической ценностью, актуальностью и безупречным стилем изложения. Возникающие при ознакомлении с

материалами суждения носят дискуссионный характер, не умаляют академических достоинств работы и не влияют на общую положительную оценку. Текст диссертации оформлен на высоком техническом уровне, аккуратно и системно; содержательных или формальных претензий к диссертационному исследованию не имеется.

Заключение

Диссертация Пашкова Ивана Владимировича на тему «Пути улучшения результатов трансплантации лёгких», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение важной проблемы, а именно разработку концепции и практических приёмов, направленных на улучшение непосредственных и отдалённых результатов трансплантации лёгких. Работа имеет большое значение для трансплантологии и соответствует требованиям п.16 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждённым Приказом директора от 12.02.2021 г. №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук и соответствует специальности 3.1.14. – трансплантология и искусственные органы, а сам автор Пашков Иван Владимирович достоин присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, заведующий кафедрой клинической анатомии и оперативной хирургии имени профессора М.Г. Привеса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Акопов А.Л.



Подпись руки заверяю: Акопов А.Л.
Специалист по кадрам: Е.В.Руденко
"09" 09 2026 г.

Адрес организации: 197022, РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Телефон: +7(812) 338-68-26, электронная почта: akopovand@mail.ru