

ОТЗЫВ

официального оппонента, член-корреспондента РАН, доктор медицинских наук, профессора Паршина Владимира Дмитриевича 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

Современные достижения клинической медицины позволяют эффективно излечивать или контролировать прогрессирование заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми. В ряду выдающихся достижений XX века, наряду с разработкой противотуберкулёзной вакцины Альбертом Кальметтом и Камилем Гереном (1921 г.), выделением инсулина Фредериком Бантингом (1921 г.), открытием антибактериального действия пенициллина Александром Флемингом (1928 г.), созданием инактивированной полиомиелитной вакцины Джонасом Солком (1955 г.), первые выполненные трансплантации жизненно важных органов ознаменовали начало перехода к качественно новому уровню здравоохранения.

Каждое из направлений клинической трансплантологии жизненно важных органов имеет продолжительную историю: первые клинические трансплантации печени (Т. Старзл, 1963), лёгкого (Дж. Харди, 1963) и сердца (К. Барнард, 1967) были проведены примерно в одно и то же время. Несмотря на сопоставимую по продолжительности историю и известную методологическую общность в вопросах иммуносупрессии, профилактики и лечения отторжения и ряда других специфических посттрансплантационных осложнений, известно, что количество выполненных трансплантаций лёгких уступает количеству трансплантаций других жизненно важных органов. Кроме этого известно, что медиана выживаемости в популяции реципиентов лёгких значительно уступает

аналогичным показателям в популяции реципиентов сердца и печени. Поиску причин существующей диспропорции а также поиску путей улучшения показателей краткосрочной и долгосрочной выживаемости реципиентов донорских лёгких и посвящена диссертационная работа Ивана Владимировича Пашкова.

Научная новизна

Новизна диссертационной работы обусловлена уникальностью клинического материала, целью, задачами, объектом исследования и полученными результатами. Автором получены, систематизированы и проанализированы данные самой большой на сегодняшний день в РФ когорты реципиентов донорских лёгких.

В рамках диссертационного исследования проведён систематический сравнительный анализ результатов клинических, лабораторно-инструментальных методов наблюдения, событий и вариантов течения послеоперационного периода у пациентов, перенёсших трансплантацию лёгких, что позволило идентифицировать среди них предикторы неблагоприятного исхода. Изучены долгосрочные эффекты интраоперационного и продлённого послеоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при трансплантации лёгких и доказана целесообразность её (ЭКМО) рутинного применения с целью профилактики тяжелых проявлений первичной дисфункции трансплантированных лёгких. Доказана эффективность и целесообразность применения раздельного двустороннего доступа для проведения двулёгочной трансплантации и доказано его преимущество над хирургическим доступом типа Clam-shell. Разработан, запатентован и внедрён в клиническую практику профильного отделения новый, оригинальный вариант шва бронха при выполнении бронхиальной реконструкции. Впервые установлена прогностическая ценность эпигенетических и протеомных маркеров для

выявления бронхиальной обструкции после ТЛ. На основе этих данных созданы неинвазивные тесты (запатентованы как №2750973, №2759048, №2760195). Также доказана эффективность сочетанной тактики при стенозах: эндопротезирование плюс блокаторы пролиферативных сигналов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Высокая научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнения. Установлена определяющая роль до- и посттрансплантационных факторов в отношении ранних и поздних результатов трансплантации лёгких, на основании чего разработана многокомпонентная система их управляемой коррекции. В части хирургических нововведений предложены и внедрены: отдельный двусторонний боковой торакотомный доступ, новая методика бронхиальной реконструкции (ассоциированная со снижением риска несостоятельности бронхиального анастомоза), продемонстрирована эффективность и безопасность применения донорского аллоперикарда для замещения дефектов лёгочной артерии и предсердно-венозной площадки лёгочного трансплантата, что сделало возможным использование для трансплантации изначально непригодных донорских органов. Обоснована практическая возможность и эффективность артериальной реконструкции при сопутствующей лёгочной артериальной гипертензии и аневризматическом расширении собственных лёгочных артерий реципиента. Для лobarных трансплантатов разработаны этапы подготовки и имплантации с учётом бронхиальной асимметрии в диаметрах анастомозируемых бронхов. В качестве малоинвазивного инструмента мониторинга разработан дуплексный метод, основанный на измерении miR-339 и галектина-3; его результаты определяют целесообразность проведения бронхоскопии и трансбронхиальной биопсии у реципиентов с целью ранней, субклинической диагностики бронхиальных стенозов.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений и определяется грамотно разработанным дизайном исследования в направлении от идентификации рисков к их коррекции. Представленная работа выполнена с использованием достаточного клинического материала (134 реципиента донорских лёгких). Автором изучены исходные клинические, лабораторные, инструментальные, данные претендентов на трансплантацию лёгких. Систематизированы и проанализированы результаты мониторинга клинического статуса реципиентов донорских лёгких на всех этапах оказания медицинской помощи после перенесённой трансплантации. Аналитическая часть исследования включала использование параметрических и непараметрических методов обработки данных. Прогностическая оценка статистически значимых переменных осуществлялась с применением бинарной логистической регрессии и ROC – анализа, что позволило получить результаты и сформулировать выводы, обоснованность которых не вызывает сомнений.

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

Диссертация построена по классическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы с изложением результатов собственного исследования, в составе которой продемонстрированы 3 клинических случая; главы, содержащей анализ полученных результатов и оценку эффективности разработанных методов улучшения трансплантации лёгких, восьми выводов, практических рекомендаций, указателя используемой литературы, включающего 328 источника, из них 59 отечественных и 269 зарубежных. Работа изложена на 274

страницах машинописного текста, иллюстрирована 70 таблицами и 38 рисунками. Текст диссертации написан и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТа.

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

Глава «Обзор литературы», её первые страницы заслуженно посвящены роли отечественной науки в лице апологетов торакальной хирургии и трансплантологии в создании фундамента для дальнейшего развития и становления трансплантации лёгких как направления клинической трансплантологии. Представлены актуальные данные и подходы к определению тактики лечения пациентов с тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Детально рассмотрены известные факторы, на разных этапах определяющие характер течения того или иного периода оказания медицинской помощи или лечения после перенесенной трансплантации лёгких. Указаны их роль и вклад в риски развития неблагоприятных исходов. Оценена эволюция подходов и способов выполнения этапов бронхиальной и сосудистой реконструкции при трансплантации лёгких. Оценена роль и продемонстрировано значение экстракорпоральной мембранной оксигенации для обеспечения условия проведения непосредственно трансплантации лёгких а также раннего послеоперационного периода. Продemonстрированы перспективные данные результатов лабораторной диагностики специфических посттрансплантационных осложнений после трансплантации солидных органов, основанных на оценке уровня экспрессии отдельных молекулярно-генетических маркеров. В завершении обзора литературы представлены актуальные данные, демонстрирующие показатели долгосрочной выживаемости в популяции в целом а также в подгруппах, отобранных на основании диагноза основного заболевания, по результатам чего формулируется ключевая проблема и задача исследования, а именно поиск факторов и обстоятельств, определяющих показатели выживаемости

(результаты трансплантации лёгких) а также способов их коррекции, до диапазона значений (результатов), определяющих благоприятный исход лечения.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика 134 пациентов, перенесших трансплантацию лёгких в НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова, представлен протокол комплексного обследования, результаты которого определяли тактику лечения, в том числе условия для проведения трансплантации лёгких, продемонстрированы этапы подготовки пациентов к трансплантации лёгких в исследованной группе реципиентов. Продemonстрированы особенности и ключевые аспекты методики принятия решения о применении экстракорпоральной мембранной оксигенации в ходе проведения трансплантации лёгких, а также подходы к послеоперационному мониторингу пациентов с целью своевременной диагностики возможных осложнений. Детально рассмотрены методы лабораторной диагностики специфических посттрансплантационных осложнений на основе микроРНК - специфических некодирующих молекул. Данные, изложенные в этой главе, позволили сформировать клинико-лабораторно-инструментальный комплекс объективной оценки статуса пациента до и после трансплантации, а также эффективный инструмент ранней диагностики и контроля динамики развития послеоперационных событий на всех этапах оказания медицинской помощи реципиентам донорских лёгких.

В третьей главе, посвящённой результатам трансплантации лёгких, проведен сравнительный анализ результатов в зависимости от выбранной тактики лечения, а именно: от объёма трансплантации (одна - или двухлёгочная трансплантация лёгких, варианта хирургического доступа, использования экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Заслуживает внимания детальное описание и демонстрация нового способа бронхиальной реконструкции при трансплантации лёгких, приведенные клинические наблюдения, демонстрирующие случаи применения

сосудистых реконструктивно-пластических приёмов при подготовке лёгочного трансплантата к имплантации или проведения лобарной трансплантации, при которой графт был получен от исходно непригодного к трансплантации донора. Приведенные случаи демонстрируют эволюцию хирургических подходов и расширение их возможностей, в том числе и в сторону увеличения количества выполняемых трансплантаций за счёт целенаправленной коррекции дефектов донорских лёгких или обстоятельств ранее препятствовавших их эффективному и безопасному использованию. Демонстрация случая первой и единственной на сегодняшний день в РФ случая успешной симультанной трансплантации лёгких и печени пациенту детского возраста наглядно демонстрирует важность и значимость персонифицированного подхода в оказании медицинской помощи, что нашло отражение в предварительном детальном планировании всех этапов подготовки к выполнению трансплантации, выбора последовательности проведения этапов симультанного оперативного вмешательства.

Кроме того был проанализирован опыт и результаты использования в интра- и послеоперационном периоде экстракорпоральной мембранной оксигенации. Анализ структуры осложнений послеоперационного и последующих периодов наблюдения сформировал понимание основных факторов и обстоятельств, определяющих непосредственные и отдалённые результаты трансплантации лёгких. Полученные результаты сформировали направления для дальнейшего исследования с целью поиска способов их коррекции и оценки эффективности разработанных способов, что нашло отражение в четвёртой главе диссертационного исследования автора: «Анализ событий и оценка путей улучшения результатов трансплантации лёгких».

В четвёртой главе, в числе обстоятельств и событий раннего послеоперационного периода, определяющих непосредственный и отдалённые результаты трансплантации лёгких и эффективность оказания медицинской помощи в целом были верифицированы: тяжелая первичная дисфункция трансплантированных лёгких, тяжелые формы раневых осложнений со стороны

торакотомной раны, несостоятельность бронхиального анастомоза в послеоперационном периоде, среди причин, определяющих исходы отдалённого периода наблюдения, были установлены бронхиальные стенозы с рецидивирующим характером течения. Была достоверно установлена и статистически подтверждена прогностическая значимость перечисленных обстоятельств в отношении рисков неблагоприятного исхода, что позволило рассматривать разработку и внедрение эффективных методов их профилактики и/или лечения в качестве приоритетных направлений поиска способов улучшения результатов трансплантации лёгких. Указанные подходы характеризует логику автора в представленной научной работе как целенаправленное движение от идентификации и стратификации рисков — к разработке методов их профилактики и лечения.

Руководствуясь представленными подходами, автором диссертационного исследования была доказана целесообразность, безопасность и эффективность периоперационного и продлённого послеоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в отношении рисков развития тяжёлых клинических проявления первичной дисфункции трансплантированных лёгких.

Обоснованный выбор в пользу отдельной двусторонней боковой торакотомии при выполнении последовательной трансплантации лёгких позволили сократить частоту развития тяжёлых форм раневых осложнений, кроме этого сократил продолжительность респираторной реабилитации после перенесенной трансплантации лёгких за счёт сохранной каркасной функции грудной клетки и болевого синдрома меньшей интенсивности.

Разработанный и внедрённый новый способ бронхиальной реконструкции непрерывными обвивными швами обеспечил герметичность области шва бронха и отсутствие несостоятельности бронхиального анастомоза.

Концепция использования в качестве пластического материала для сосудистой реконструкции донорского аллоперикарда обеспечило возможность

восстановления целостности сосудистых структур корня донорского лёгкого, сократив (исключив) риски развития сосудистых осложнений связанных с области имплантации донорского лёгкого.

Вышеперечисленные нововведения позволили оптимизировать профиль безопасности трансплантации лёгких, минимизировав риски развития (тяжелые формы осложнений со стороны торакотомной раны, несостоятельность бронхиального анастомоза, сосудистые осложнения), обеспечив эффективный контроль за течением и тяжестью клинических проявления (тяжелые формы первичной дисфункции трансплантированных лёгких) наиболее тяжелых в прогностическом плане осложнений послеоперационного периода.

В отношении отдалённых сроков наблюдения улучшения коснулись внедрения в клиническую практику комбинированного метода лечения рецидивирующих форм бронхиальных стенозов. Комбинация методов интервенционной бронхологии с длительным приёмом ингибиторов пролиферативного сигнала достоверно сократила частоту рецидивов бронхиальных стенозов, осложнённое течение которых в отдалённые сроки после трансплантации является одной из основных причин неблагоприятных исходов. Руководствуясь общеизвестным фактом, что эффективность лечения бронхиальных стенозов во многом зависит от сроков диагностики и начала проводимого лечения, была разработана и апробирована новая перспективная методика лабораторной диагностики, основанная на количественной оценке содержания в крови протеомных биомаркёров растворимых форм Галектина-3 и уровня экспрессии микроРНК-339. Было установлено, что уровень концентрации указанных биомаркёров коррелирует с рисками развития бронхиальных стенозов. Кроме этого было выявлено потенцирование диагностической эффективности в случае совместного применения галектина-3 и микроРНК-339. Показатели чувствительности и специфичности дуплексного теста составили 83% и 82% соответственно, при общей диагностической эффективности 80%, что позволяет предложить измерение уровня указанных

биомаркеров в качестве перспективного метода скрининга и ранней диагностики группы риска по развитию бронхиальных стенозов.

В «Заключении» автор обобщает весь комплекс проведённых изысканий, объединяет итоговые результаты и трансформирует их в целостный блок целенаправленных лечебно-тактических решений, ориентированных на прогрессивное изменение краткосрочных и пролонгированных результатов при заместительной трансплантации лёгочной ткани.

«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 в полном объёме отражает содержание диссертации. Изложен на 47 страницах машинописного текста, иллюстрирован графическими материалами. В автореферате логично и чётко изложены

результаты диссертационной работы, которые в полной мере отражают достижение цели и поставленные задачи исследования. Весомый личный вклад диссертанта в развитие трансплантации лёгких как одного из направлений отечественной клинической трансплантологии отражён в автореферате списком публикаций по теме диссертации. Автореферат оформлен согласно существующим требованиям. Принципиальных замечаний по оформлению автореферата нет.

Представленная диссертационная работа имеет важное значение и актуальный характер, написано хорошим литературным языком. Замечания, возникающие по ходу изучения работы, не являются принципиальными и не влияют на восприятие работы и оценку её несомненных достоинств. Диссертация оформлена грамотно и аккуратно, принципиальных замечаний по существу работы и оформления диссертации нет.

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, утверждённого Приказом директора от 12.02.2021 г. №70/8, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора

