

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Яблонского Петра Казимировича на диссертацию Пашкова Ивана Владимировича на тему: «Пути улучшения результатов трансплантации лёгких», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы.

Актуальность темы выполненной работы

Трансплантация лёгких является одним из наиболее сложных и одновременно наиболее динамично развивающихся направлений современной трансплантологии и торакальной хирургии. В настоящее время она рассматривается как метод выбора у тщательно отобранных пациентов с терминальными стадиями заболеваний лёгких, при которых возможности медикаментозной и респираторной терапии исчерпаны. Основными показаниями остаются интерстициальные заболевания лёгких, хроническая обструктивная болезнь лёгких, муковисцидоз, лёгочная артериальная гипертензия и ряд других заболеваний, приводящих к необратимой дыхательной недостаточности.

И несмотря на богатейший фундаментальный и практический задел российских трансплантологов, приоритет которых признан во всем мире, следует признать, что в плане практической реализации программы трансплантации легких наша страна не входит даже в десятку передовых стран, демонстрирующих выдающиеся результаты реализации программы трансплантации легких! Нельзя не заметить результатов титанической работы НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова по расширению донорской базы и популяризации донорства, увеличению количества центров, выполняющих трансплантацию, обеспечению реципиентов лекарственными препаратами. Вместе с тем следует признать, что национальных масштабов программа трансплантации легких не приобрела, федерального листа ожидания донорских легких все еще нет, а работа все еще немногочисленных стационаров, где эта программа теплится, должна быть признана подвигом! И хотя, каждая из перечисленных проблем заслуживает отдельной диссертации, автор сконцентрировался на проблемах периоперационного периода, в котором, как в капле воды отражаются многочисленные «узкие места» легочной трансплантации, только пережив который, больные получают тот желаемый результат, ради которого и предпринималась вся эта многотрудная работа! И каждый раздел, представленной к защите работы, посвящена особой, до конца не разрешенной

проблеме: будь то хирургический доступ и техника формирования сосудистых анастомозов в условиях мультидисциплинарного изъятия донорских органов, будь то использование интраоперационного ЭКМО, во избежание острой дисфункции трансплантата, будь то формирование бронхиального анастомоза, чревато либо риском его несостоятельности, либо формирования рубцового стеноза!

Именно этим аспектам посвящена диссертационная работа Пашкова Ивана Владимировича.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке оригинального способа формирования бронхиального анастомоза при трансплантации легких. Впервые верифицированы и защищены тремя патентами РФ (№2750973, №2759048 и №2760195) неинвазивные диагностические системы для прогнозирования риска формирования стеноза бронхиального анастомоза после трансплантации легких. Кроме того, обоснована высокая результативность комбинированной тактики лечения стенотических осложнений, предусматривающей сочетанное применение эндопротезирования бронхов и ингибиторов пролиферативных сигналов. Оценены непосредственные и отдаленные эффекты интраоперационного и пролонгированного послеоперационного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), что позволило обосновать целесообразность её интраоперационного применения с целью профилактики тяжелых форм первичной дисфункции легочного трансплантата. Доказана эффективность и патогенетическая обоснованность использования раздельного двустороннего торакотомного доступа при выполнении билатеральной трансплантации, продемонстрировано его преимущество перед хирургическим доступом типа «Clam-shell».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научно-практическая значимость диссертационного исследования Ивана Владимировича не вызывает сомнений. Прежде всего, она вселяет оптимизм громадной (134 пациента, перенесших пересадку легких) клинического материала, результатами трансплантации при различных нозологических формах заболеваний, приведших больных к терминальным формам дыхательной недостаточности. Во-вторых, автор по крупицам разработал все факторы риска неблагоприятных исходов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации легких, что позволит более точно

прогнозировать риски развития осложнений у реципиентов донорских легких, оптимизировать тактику лечения для улучшения результатов пересадки легких.

Большой интерес вызывает хирургический раздел диссертации, где автором разработан и предложен ряд технических решений, в числе которых следует отметить: отдельный двусторонний боковой торакотомный доступ; оригинальную методику бронхиальной реконструкции, применение которой ассоциировано со статистически значимым снижением вероятности несостоятельности бронхиального анастомоза; а также доказанную эффективность и безопасность использования донорского перикардального лоскута для пластики дефектов легочной артерии и области предсердно-венозной площадки, что, в свою очередь, создаёт техническую возможность для вовлечения в трансплантационный процесс донорских органов, исходно признанных непригодными к имплантации.

Продемонстрирована эффективность артериальной реконструкции у пациентов с сопутствующей легочной гипертензией и аневризматической трансформацией собственных легочных артерий, применение бронхопластических приёмов при подготовке к бронхиальной реконструкции при проведении лобарной трансплантации с учётом закономерного несоответствия диаметров анастомозируемых бронхов.

В качестве малоинвазивного диагностического инструмента, предназначенного для динамического мониторинга состояния реципиентов, разработан лабораторный метод, базирующийся на количественном определении микроРНК-339 и галектина-3; полученные в ходе его применения количественные показатели выступают в роли прогностического маркера, обосновывающего клиническую целесообразность проведения бронхоскопии у данной категории пациентов.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, сформулированных выводов и разработанных практических рекомендаций, представленных в диссертационном исследовании, обеспечивается методологически выверенным дизайном работы, выстроенным по принципу последовательного перехода от этапа идентификации факторов риска к этапу разработки мер их управляемой коррекции. В ходе выполнения исследования использован

репрезентативный объём клинического материала, включающий 134 реципиента донорских лёгких, что создаёт достаточную статистическую базу для обоснованных обобщений и построения выводов. Автором проведён комплексный анализ исходных данных реципиентов донорских легких, охватывающий клинические, лабораторные и инструментальные параметры, а также осуществлены сбор, систематизация и последующая аналитическая обработка результатов динамического мониторинга клинического статуса пациентов на всех этапах посттрансплантационного ведения пациентов. Аналитический блок работы предусматривал применение как параметрических, так и непараметрических методов статистической обработки данных. Для прогностической оценки переменных, продемонстрировавших статистическую значимость, использован метод бинарной логистической регрессии в сочетании с ROC-анализом, что позволило получить эмпирические результаты, лёгшие в основу выводов, достоверность которых дополнительно подтверждается применёнными методами математической статистики.

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

Структура диссертационной работы выдержана в классическом для квалификационных исследований академическом формате и включает: введение, обзор литературы, главу «материал и методы», содержащий характеристику клинического материала и описание методов исследования, а также две главы, отражающие результаты проведённых исследований. Также, в тексте диссертации есть описание трех клинических случаев, иллюстрирующих ключевые аспекты изучаемой темы. Завершают работу восемь итоговых выводов, перечень практических рекомендаций, библиографический указатель, насчитывающий 328 источников (из которых 59 относятся к отечественным изданиям и 269 – к зарубежным). Общий объём текста диссертации составляет 274 страницы, содержащие 70 таблиц и 38 рисунков. Оформление текстовой части диссертации полностью соответствует требованиям действующих государственных стандартов, предъявляемым к научным квалификационным трудам.

«Введение» имеет стандартную структуру. Сформулированная актуальность отражает текущий уровень развития клинической трансплантации лёгких и её приоритетные направления. Цель и задачи

сформулированы корректно, в соответствии с ключевым направлением диссертационного исследования.

Глава «Обзор литературы» содержит исторический раздел, посвященный роли отечественных ученых в развитии мировой трансплантологии, деятельность которых стала фундаментом для последующего появления и развития трансплантации лёгких как клинического направления медицины.

Автором последовательно систематизируются актуальные сведения и современные алгоритмы выбора терапевтической стратегии у пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Проанализированы известные прогностические факторы, которые на различных этапах проводимого лечения определяют клинический статус пациента, эффективность проводимых лечебных мероприятий. Самостоятельный раздел обзора литературы посвящён оценке клинической значимости экстракорпоральной мембранной оксигенации, которая рассматривается не только в качестве инструмента обеспечения гемодинамической и респираторной поддержки непосредственно в ходе хирургического вмешательства, но и как критически значимый компонент интенсивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде. Помимо этого, приведены перспективные результаты лабораторных исследований, направленных на изучение специфических осложнений, ассоциированных с пересадкой солидных органов, базирующихся на количественной оценке экспрессии отдельных молекулярно-генетических маркеров. Завершающий раздел обзора литературы содержит актуальные статистические данные о показателях долгосрочной выживаемости реципиентов как в общей популяции, так и в отдельных когортах, стратифицированных по этиологическому признаку первичного заболевания. На основании систематизации представленных сведений формулируются цель и задачи диссертационного исследования, состоящие в идентификации совокупности факторов риска и клинических обстоятельств, определяющих показатели выживаемости и эффективность трансплантации лёгких, а также в разработке методов их направленной коррекции для достижения благоприятного исхода.

В главе «Материалы и методы исследования» изложена подробная характеристика реципиентов донорских лёгких из исследованной когорты в количестве 134 пациентов, что, на сегодняшний день, является крупнейшей исследованной одноцентровой группой реципиентов донорских лёгких в РФ. Представлены клинические протоколы

обследования и наблюдения пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи, а также этапы и ключевые направления подготовки и лечения потенциальных реципиентов лёгких. Описаны использованные методы лабораторной диагностики специфических посттрансплантационных осложнений, основанные на исследовании профиля микроРНК и иных классов некодирующих молекул, методы статистической обработки материала.

Третья глава в значительной мере является продолжением второй главы, где автор подробно описывает критерии отбора реципиентов легкого, приводит данные антропометрии доноров и реципиентов, дает их характеристику по полу и возрасту, описывает хирургические методики, использованные при трансплантации легких, убедительно показывает преимущества билатеральной боковой торакотомии перед чрездвухплевральным доступом с пересечением грудины, подробно и наглядно описывает авторскую методику бронхиальной реконструкции при пересадке легких, демонстрирует различные варианты сосудистых реконструкций. Данный раздел диссертации иллюстрирован понятными схемами, наглядными интраоперационными фотографиями и уникальными клиническими наблюдениями, которые подчеркивают большое клиническое значение, предложенных автором хирургических приемов. Рассмотренные клинические случаи и демонстрация опыта проведения трансплантации донорских лёгких после предварительной сосудистой реконструкции структур корня трансплантата характеризуют сложность хирургического этапа трансплантации и важность предлагаемых автором методик для успешного решения, казалось бы, непреодолимых проблем!

В этой главе подробно анализируется опыт интраоперационного и продлённого послеоперационного использования ЭКМО. При этом, автор приводит данные о том, что результаты трансплантаций легких, выполненных без ЭКМО и с использованием ЭКМО статистически не отличались, несмотря на то, что ЭКМО использовалось у более тяжелых пациентов с высокими рисками неблагоприятного исхода. Означает ли это, что пациенты, которым ЭКМО не применялось относились к категории менее тяжелого клинического статуса?! Или есть другие причины этого «уравнивающего» эффекта?! Показано ли ЭКМО во всех случаях трансплантации легких или эту методику следует применять по конкретным показаниям, например, у пациентов высокого риска?

Подробно изучив этот раздел работы, для себя, я не нашел ответа на этот вопрос!

Судя по приведенным данным, неосложненное течение послеоперационного периода отмечалось у 30% больных. Несомненным достоинством диссертации является подробное описание всех осложнений, имевших место в раннем послеоперационном периоде: от кровотечений и нагноений послеоперационной раны, до нарушения ритма сердца и острого нарушения мозгового кровообращения! Приводится цифра 30-дневной летальности (7,46%)!

Столь же подробно автор описывает осложнения периода реабилитации реципиентов и возможности их коррекции! Сюда автор отнес осложнения со стороны бронхиального анастомоза. В этой главе автор убедительно показал возможность ранней детекции формирования бронхиального стеноза в посттрансплантационном периоде малых некодирующих сигнальных молекул микроРНК. Так сочетание гиперэкспрессии микроРНК-339 и галектина-3 можно считать достоверным предиктором формирования стеноза бронхиального анастомоза у больных после трансплантации легкого!

Давая подробную характеристику и другим осложнениям посттрансплантационного периода (пневмонии, дисфункции трансплантата, реакции отторжения), автор приводит цифры достаточно высокой летальности (15%) этого периода, причинами которой явились уже перечисленные осложнения со стороны трансплантата, а также ОНМК (2) и острая сердечно-сосудистая недостаточность (2). Еще 20 человек (19%) умерли в отдаленные сроки после трансплантации от рецидивирующих пневмоний (7), хронической дисфункции трансплантата (8), упорно рецидивирующих стенозов бронхов (5), от неоплазии – 1.

Все эти данные подспудно готовят читателя к знакомству с **четвертой главой** – ключевым разделом диссертации, в котором автор анализирует причинно-следственные связи возникших осложнений и возможности их коррекции! Было установлено, что такие осложнения послеоперационного периода, как тяжелая острая первичная дисфункция трансплантированных лёгких, тяжелые формы осложнений со стороны торакотомной раны, несостоятельность бронхиального анастомоза могут быть эффективно и безопасно профилактированы, что позволило снизить их вклад в летальность раннего послеоперационного периода. Предложенные меры (рутинное применение ЭКМО, отдельный вариант хирургического доступа, разработка и внедрение нового метода

бронхиальной реконструкции) показали свою эффективность, что было подтверждено методами бинарной логистической регрессии. Отдавая должное скрупулезности анализа каждого из перечисленных выше осложнений, вызывает сожаление отсутствие среди возможных их причин качественных характеристик донорских органов, длительности ишемии донорских легких. Несмотря на то, что в работе явно прослеживается историческая составляющая и этапность реализации программы в Учреждении, нет данных характеризующих переход с целиакии на перифадекс. Интересна роль несовпадений пар «донор-реципиент» по группе крови, при различных вариантах сочетания антигенов при HLA типировании! Особенно, когда речь идет о реакции отторжения! Конечно, хотелось бы увидеть в работе и более детальный внутrigрупповой анализ всех перечисленных осложнений, тем более, что хорошо известно, и, данные автора подтвердили этот факт, результаты трансплантации легких больным с фиброзирующими заболеваниями легких самые скромные! Наконец, остается только сожалеть, что автор не использовал многофакторный анализ в ходе статистической обработки своего материала, который позволил бы не только определить значимость каждого из использованных и, несомненно важных, критериев, но и выявил независимые факторы неблагоприятного прогноза!

Несмотря на все эти критические замечания, несомненный интерес представляют доказательства важной роли в течении раннего послеоперационного периода индекса массы тела, несостоятельности бронхиального анастомоза, которые в 2 и в 10 раз, соответственно, повышают риски неблагоприятного исхода! Хирургические вмешательства на легких в анамнезе увеличивали риски более чем в 6 раз!

Период реабилитации имел свои закономерности! Так, предоперационное хроническое инфицирование дыхательных путей увеличивало шансы неблагоприятного исхода в 2,9 раз. Длительное лечение осложнений со стороны торакотомных ран, продолжающееся в сроки, соответствующие периоду реабилитации, увеличивало шансы неблагоприятного исхода в 8,3 раза. В случае с несостоятельностью бронхиального анастомоза – в 9,7 раз, при пневмонии трансплантированных лёгких – в 6,3 раза.

Еще большие риски представляют собой заместительная почечная терапия и трахеостомия, повышающая риски в 18 и в 23 раза соответственно!

В отношении более поздних сроков наблюдения, изменения в первую очередь коснулись способов лечения рецидивирующих форм бронхиальных стенозов, с применением комбинированной методики, включающей методы современной интервенционной бронхологии, направленных на восстановление проходимости бронхиального дерева трансплантата и длительного приёма ингибиторов пролиферативного сигнала в качестве антипролиферативного агента. Сочетание методов лечения продемонстрировало свою эффективность в виде снижения частоты развития повторных рецидивов и увеличения количества случаев излечения от рецидивирующих форм бронхиальных стенозов.

По результатам проведённого анализа отдаленных результатов было установлено, что наличие тяжёлых форм хронической дисфункции трансплантированных лёгких увеличивало шансы развития неблагоприятных исходов в долгосрочном периоде наблюдения в 3,4 раза; осложнённое течение бронхиальных стенозов - в 6,5 раз; пневмония трансплантированных лёгких – в 3,2 раза.

Следует подчеркнуть, что все эти данные получены впервые в нашей стране, а многие и впервые в мире, что несомненно повышает значимость представленной к защите работы!

Известный постулат о преимуществах профилактики над лечением иллюстрирует метод лабораторной диагностики и/или прогнозирования развития бронхиальных стенозов после трансплантации лёгких на основе количественного определения концентрации протеомного биомаркера галектина – 3 и уровня экспрессии микроРНК-339. Была установлена прямая корреляционная связь их концентрациями и рисками развития бронхиальных стенозов. Сочетанная и изолированная оценка указанных лабораторных показателей продемонстрировала высокую диагностическую ценность (чувствительность – 83%, специфичность – 82%), что характеризует данный метод диагностики как перспективный в комплексной оценке риска развития бронхиальных стенозов.

В **«Заключении»** автор подводит итог проделанной работе, резюмируя полученные результаты, оценивая эффективность совокупность целенаправленных действий, направленных на улучшение непосредственных и отдалённых результатов трансплантации лёгких.

«Выводы» соответствуют поставленной цели и задачам исследования, подтверждены материалом, результатами статистического анализа с высоким уровнем достоверности.

«Практические рекомендации» логично, последовательно сформулированы, исходя из результатов исследования и накопленного опыта, а их использование следует рекомендовать для работы отделений торакальной хирургии, оказывающих помощь пациентам с бронхиальными стенозами после трансплантации лёгких, так и для последующих научных исследований.

Диссертация оформлена грамотно, принципиальных замечаний по существу работы и оформлению нет, вместе с тем, детальное изучение диссертационной работы вызвало ряд вопросов, которые бы хотелось задать автору:

1. Безусловный интерес вызывает раздел диссертационного исследования, посвященной клинической значимости биомаркеров (галектина-3 и микроРНК-339). Как Вы относитесь в бронхоскопии в диагностике рубцовых стенозов бронхиального анастомоза в раннем послеоперационном периоде и к возможности имплементации классификации Ludwig для прогнозирования неблагоприятного сценария заживления бронха? Используете ли вы метод КТ для оценки стенозов крупных бронхов после трансплантации?

2. В своем исследовании вы аргументированно демонстрируете преимущества выполнения билатеральной трансплантации легких из двух отдельных торакотомий в сравнении с доступом Clam-Shell. Вместе с тем, в современной литературе активно обсуждается дальнейшее снижение инвазивности хирургического доступа путем внедрения VATS и роботических технологий. Есть ли у Вас опыт подобных вмешательств? Оправдана ли, по Вашему мнению, эта минимальная инвазивность при трансплантации легких?

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 докторской диссертации объективно отражает концептуальные положения проведенного исследования. На 47 страницах машинописного текста, сопровождаемых необходимым иллюстративным

материалом, в строгой логической последовательности и с должной степенью аргументации изложены основные научные результаты, которые убедительно свидетельствуют о полной реализации поставленной цели и решении всего комплекса запланированных задач. Обоснованность личного вклада соискателя в развитие трансплантации легких как самостоятельного направления современной российской трансплантологии подтверждается представленным списком профильных научных публикаций.

Структурная организация и стилистическое оформление автореферата полностью соответствуют действующим нормативным требованиям; существенных дефектов при его прочтении не выявлено.

Рецензируемый диссертационный труд характеризуется высокой научно-практической значимостью, несомненной актуальностью и понятным изложением. Отдельные дискуссионные вопросы, возникающие при анализе материалов работы, не ставят под сомнение ее научную ценность и не влияют на итоговую положительную оценку. Текст диссертационного исследования набран на достаточно высоком техническом уровне, а отдельные грамматические ошибки не препятствуют принятию сути исследования.

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 ближайших и отдалённых результатов трансплантации лёгких. Рецензируемый диссертационный труд характеризуется высокой научно-практической значимостью, несомненной актуальностью и академически выверенным стилем изложения. Отдельные дискуссионные вопросы, возникающие при анализе материалов работы, не ставят под сомнение ее научную ценность и не влияют на итоговую положительную оценку. Диссертация выполнена на высоком уровне, отличается системностью и комплексным подходом к анализу сложнейших вопросов посттрансплантационного периода реципиентов легкого, аккуратностью оформления; содержательных или формальных оснований для предъявления претензий к работе не имеется.

Работа имеет высокую ценность для клинической 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 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,
директор Федерального государственного
бюджетного учреждения

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации



/Яблонский П.К./

Подпись д.м.н., профессора Яблонского Петра Казимировича заверяю,

Ученый секретарь

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России

к.м.н., доцент



А.Н. Муравьев

24.08.2026

Почтовый адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4

Телефон: +7 (812) 775-75-50

Электронная почта: info@spbniif.ru

Адрес в сети интернет: <http://www.spbniif.ru/>