

Первый заместитель генерального
директора ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.
Бурназяна ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор
Бушманов Андрей Юрьевич

62

доктор медицинских наук
Бушманов Андрей



«А. Бушманов»

Правая доля печени характеризуется значительным разнообразием систем венозного оттока. Вариантная анатомия правой печеночной вены

встречается более чем в 50% случаев; реконструкция требуется в 80% случаев. Наиболее широко практикуемая методика забора правой печеночной доли у донора с сохранением средней печеночной вены означает, что анатомия вены в трансплантате правой печеночной доли должна быть детально изучена и оценена, чтобы выбрать наиболее подходящий метод восстановления сосуда оттока при будущей трансплантации. Попытки упростить реконструктивный этап за счет забора правой доли не имеют большого числа сторонников, так как противоречат важнейшему принципу безопасности донора. Анатомия вен правой доли печени изменчива, что создает значительные трудности для трансплантации. Тщательная оценка анатомии донорской внепеченочной вены оттока с помощью МСКТ необходима для обеспечения максимальной реконструкции.

Хирургические осложнения трансплантации печени значительно снизились, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, нарушение оттока по нижней полой вене вследствие стеноза анастомоза редкое, но серьезное осложнение; оно встречается в 1-6% случаев и обычно связано с гиперплазией интимы или фиброзом анастомоза. Использование вспомогательной техники и последующая необходимость анастомозирования трех печеночных вен изначально вызывали послеоперационную обструкцию оттока почти у 30% пациентов.

Несмотря на значительные технические, фармакологические и другие достижения, тяжелая дисфункция трансплантата и хирургические осложнения (билиарные нарушения, артериальные и венозные тромбозы, стриктуры) остаются основными причинами ранней смертности (10-15%) у реципиентов трансплантата печени.

Функциональная состоятельность донорского органа – важнейшее условие успешной трансплантации печени, и в этом контексте объективная оценка качества трансплантата является важной задачей для принятия правильного решения об использовании органа. Степень дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде варьирует от умеренной

дисфункции органа с медленным восстановлением до полной дисфункции, определяемой как первичная дисфункция трансплантата. Большинство авторов признают, что не существует единого преобладающего фактора риска развития первичной дисфункции трансплантата. Как уже отмечалось ранее, полиморфизм проблемы первичной дисфункции трансплантата подтверждается влиянием донорских факторов, таких как возраст, гемодинамические параметры, особенности конституциональной архитектуры, гомеостатические нарушения и длительность холодовой ишемии, наличие резистентного асцита.

Асцит – клиническое осложнение цирроза печени, возникающее из-за гемодинамических изменений, приводящих к нарушению кровообращения, вызывающему системную вазодилатацию и расширение сосудов селезенки в результате увеличения оксида азота. Причиной посттрансплантационного асцита, могут быть изменения печеночного притока, обструкция оттока, отторжение (как острое, так и хроническое), рецидивирующий гепатит, инфекция, почечная дисфункция и сердечная недостаточность. Стойкий асцит, определяемый как асцит, возникающий более чем через 4 недели после успешной трансплантации, является редким явлением, но, как описано, встречается у 3–7% пациентов. У пациентов с персистирующим асцитом после трансплантации наблюдалась повышенная заболеваемость и снижение 1-летней выживаемости.

Использование современных диагностических методов для выявления ранних и поздних осложнений предоставило уникальную возможность сравнить, изучить и проанализировать множество факторов, влияющих на послеоперационный исход реципиентов после трансплантации правой доли печени. В свете вышесказанного представляется вполне реальным и дальновидным не только изучение частоты и характера осложнений, но и поиск новых разработок в области хирургических вмешательств, методов диагностики и лечения послеоперационных осложнений.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Гулшановой С.Ф. является комплексным научным исследованием. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций определяется грамотным дизайном научной работы, использованием методов современной медицинской статистики при анализе данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных статистических программ «Statistica 10» (StatSoft Inc., США).

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов, заключения диссертации основаны на достаточном числе проведенных исследований и опираются на продуманную организационную и методическую базу исследований.

Научные результаты и положения, сформулированные диссертантом основаны на достоверных источниках информации.

Результаты полученные в ходе выполнения исследования, отражены в 25 научных работах, из них 15 статей, прошедшие рецензирование в международных и отечественных журналах из Перечня ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК РФ.

Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертационная работа Гулшановой С.Ф. является завершенным научным исследованием и изложена на 305 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключения, практических рекомендаций и списка использованных источников. Диссертация иллюстрирована 41 таблицами и 63 рисунками. Список использованной литературы включает 301 источник.

Диссертационная работа посвящена комплексному прогнозированию, профилактике и лечению осложнений после трансплантации печени от живых

доноров, с учётом анатомических вариантов печеночной вены предложен, способ реконструкции и формирования гепатико-кавального соустья, установлены причинно-следственные отношения, влияющие на развитие реперфузионного синдрома, и механизмы, приводящие к дисфункции печеночного трансплантата, изучению влияния перекисного окисления липидов на дисфункцию печеночного трансплантата, применению антигипоксического и антиоксидантного эффекта меглюмина натрия сукцината (Реамберина), профилактике и лечению осложнений после трансплантации печени от живых доноров, влиянию морфофункциональных изменений сосудов системы воротной вены на возникновении асцита в раннем посттрансплантационном периоде.

Во **введении** обоснован выбор темы диссертации, раскрыта её актуальность, сформулирована цель исследования, определяющие ее задачи, представлены объект и предмет исследования, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, выделены основные этапы исследования.

Первая глава содержит глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы, в ней приведены современные данные о тенденциях распространенности хронических заболеваний печени, развития трансплантации печени в мире, особенностях пересадки печени от живого донора, освещены вопросы механизмов развития, факторы риска, клинические признаки ишемических/реперфузионных повреждений и ранней дисфункции трансплантата, профилактические мероприятия и подходы к терапии, методах реконструкции венозного оттока при трансплантации правой доли печени от живого донора, изучению асцита в раннем послеоперационном периоде.

Во **второй главе** описаны дизайн исследования, подробно и четко отражены материал, методы и объекты исследования, которые были использованы в настоящей работе, подробно описаны этапы выполнения научной работы, с подробным разъяснением использованных методик, перечислены статистические методы обработки результатов исследования.

В последующих главах излагаются собственные результаты.

В третьей главе приведена клинико-социальная характеристика больных, имеющих показания трансплантации печени, обеспеченность населения высокотехнологической техникой ТПЖД в Республике Таджикистан, характеристика больных и сопутствующие заболевания у реципиентов, которым была выполнена трансплантация печени от живого родственного донора. Высокая частота сопутствующих заболеваний у реципиентов и их значительное влияние на прогноз подчёркивают необходимость проведения тщательного комплексного обследования, профилактических мер и лечения различных патологий внутренних органов.

В четвертой главе представлены способы пластики правой печеночной вены реципиента, оценены функция гепатикокавального анастомоза, оценка кровотока в трансплантате в раннем послеоперационном периоде. В данной главе подробно изложены методы реконструкции правой печёночной вены с целью оптимизации венозного оттока от трансплантата. Предложенный метод гепатокавальной реконструкции был проведен 38 (31,7%) реципиентам при трансплантации правой доли печени. Контрольная группа включала 40 (33,3%) наблюдений, в которых венозная пластика не проводилась. Исследование показало, что предложенный метод реконструкции гепатикокавального анастомоза с учётом архитектоники сосудов донорского органа и правой печёночной вены реципиента, а также качественное его выполнение существенно снижает риски осложнений. Эфферентная реконструкция правой печёночной вены реципиента в её дистальном отделе с использованием собственного лоскута, эффективный и безопасный способ достижения оптимальной укладки трансплантата и обеспечения его адекватной перфузии является одним из основных факторов успешной трансплантации правой доли печени.

Пятая глава диссертации посвящена подробному прогнозированию, диагностике и лечению реперфузионного повреждения печеночного трансплантата от живых родственных доноров. В научной работе

последовательно изложены влияние факторов риска на развития реперфузионного повреждения, ассоциированные с донором, с подробным изложением качественных и количественных характеристик их изменений, факторам риска ассоциированных с реципиентом и операцией.

Проведен анализ выполнения диагностических процедур лабораторных критериев для мониторинга состояния энергетического обмена, раннего метаболизма и гемодинамики в пересаженном фрагменте печени сразу после перфузии органа интраоперационно и в раннем посттрансплантационном периоде.

Шестая глава диссертации посвящена диагностике и прогнозированию риска возникновения асцита в раннем послеоперационном периоде. Была проведена клиническая оценка и лечение больных с асцитом в раннем посттрансплантационном периоде, критерии выбора печеночного трансплантата, дана оценка кровотока и гемодинамики в трансплантате, изучены прогностические факторы развития асцита у реципиентов и послеоперационные факторы риска развития асцита, предложены морфологические исследования как новый взгляд (гипотеза) на патогенез развития асцита до и после трансплантации печени.

Докторант своей научной работой выдвигает гипотезу, что продолжительное воздействие повышенного давления в венах портальной системы отражается на компонентах структуры венозной стенки. Вследствие этого гладкомышечные клетки гипертрофируются и появляются продольные пучки гладкомышечных волокон, происходит их реорганизация и, в конце концов дистрофические изменения, что приводит к нарушению резервно-сократительной способности и проницаемости венозной стенки и играет важную роль в возникновении посттрансплантационного асцита.

Исходя из этой гипотезы о механизме развития асцита, диссертант предлагает патогенетически обоснованное применение венопротектора препарата очищенной микронизированной флавоноидной фракции (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) (Детралекс 1000 мг) у

больных с асцитом до трансплантации и в раннем послеоперационном периоде. Оказалось, что снижение проницаемости сосудистой стенки и уменьшение выхода плазмы крови в группе с применением микронизированной очищенной флавоноидной фракции было значительно более выраженным по сравнению с контрольной группой, не получавшей препарат. Пациенты с транзиторным асцитом в группе, получавшей препарат, демонстрируют значительное и ускоренное снижение объёма асцитической жидкости, улучшению микроциркуляции и венозного оттока за счёт укрепления сосудистой стенки и снижения венозной гипертензии.

На основе полученных результатов исследования, в завершающей **седьмой главой** данной научной работы, представлена разработка основных направлений по организационным аспектам развития трансплантации печени в Республике Таджикистан, выработыванию образовательных программы, перспективы организации посмертного донорства органов. Результаты проведенного исследования стали обоснованием для разработки комплексных мер по совершенствованию и оптимизации трансплантационной помощи населению Республики Таджикистан, заключающуюся в расширении доступа к своевременной и качественной медицинской помощи, способствующей улучшению их качества жизни и выживаемости пациентов с терминальной стадией заболевания печени.

Таким образом, результаты работы детально проанализированы, достаточно документированы и проиллюстрированы.

Выводы конкретны, взаимосвязаны, полностью обоснованы и логически вытекают из полученных результатов.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Отсутствие подобных исследований в отечественной литературе дает право на утверждение, что все основные результаты, полученные в ходе

диссертационной работы, являются новыми научными фактами, позволяющими внедрить их в работу практического здравоохранения.

В работе впервые изучен опыт проведения трансплантации печени от живого донора, определены необходимость этой процедуры и оценены ресурсы для её осуществления в Республике Таджикистан.

Разработаны способы реконструкции и формирования гепатокавального анастомоза в зависимости от анатомических вариантов, определены показания и противопоказания к их применению.

Разработаны и внедрены в клиническую практику техника и методика ранней локальной диагностики реперфузионного повреждения и дисфункции трансплантата.

Разработан патогенетически обоснованный способ коррекции состава крови при реперфузионном синдроме. Он основан на устранении вредного воздействия продуктов перекисного окисления липидов и оценке динамических изменений показателей состояния центрального, регионарного кровообращения, микроциркуляции, газотранспортной функции крови, тканевой оксигенации, системы гемостаза и метаболического статуса у реципиентов во время операции.

Установлено, что добавление антиоксидантов/антигипоксантов в терапевтический комплекс способствует значительному уменьшению реперфузионных повреждений трансплантата печени за счёт снижения уровня гипоксии тканей, нормализации утилизации кислорода печенью, а также восстановления антиоксидантной защиты и снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

Тщательно проанализированы и оценены прогностические факторы риска возникновения асцита в раннем послеоперационном периоде после трансплантации фрагмента печени

Изучены морфо-функциональные изменения и резервно-сократительная способность портальной вены и вен брюшной полости реципиента

Установлена корреляционная связь между морфофункциональными изменениями портальной вены и вен брюшной полости и степенью выраженности асцита. Предложена патогенетически обоснованная терапия с применением венопротектора до и после трансплантации.

Разработана и научно обоснована перспективная модель организации и обеспечения качества трансплантации печени от живых доноров для населения Республики Таджикистан, направленная на повышение эффективности трансплантационной программы.

Каждый вывод диссертационной работы характеризуется новизной и является впервые разработанными. Следовательно, результаты и выводы диссертационной работы являются новыми и вносят определенный вклад в развитие научного направления, связанного с трансплантацией печени от живого донора.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты проведенного исследования способствовали разработке комплекса организационных, образовательных и медицинских мер, направленных на улучшение результатов трансплантации печени от живых доноров

С учётом анатомических вариантов печеночной вены разработан, способ реконструкции и формирования гепатико-кавального соустья.

Установлены причинно-следственные отношения, влияющие на развитие реперфузионного синдрома, и механизмы, приводящие к дисфункции печеночного трансплантата.

Изучено влияние перекисного окисления липидов на дисфункцию печеночного трансплантата.

Продемонстрирован положительный антигипоксический и антиоксидантный эффект применения меглюмина натрия сукцината

(Реамберина) на снижение продукции свободных радикалов и восстановление энергетического потенциала печеночного трансплантата.

Разработаны методические рекомендации по профилактике и лечению осложнений после трансплантации печени от живых доноров.

Изучены влияние морфофункциональных изменений сосудов системы воротной вены на возникновении асцита в раннем послетрансплантационном периоде. Предложено использование препаратов с ангиопротекторным действием, с целью снижения растяжимости вен и веностаза, улучшения микроциркуляции, снижения проницаемости капилляров и повышения их резистентности, увеличения лимфатического оттока.

Установлены факторы прогнозирования развития асцита в раннем посттрансплантационном периоде.

Успешное решение намеченной цели и задач позволило существенно улучшить результаты трансплантации печени от живых доноров путём снижения частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Использование предложенной методики выполнения гепатикокавального анастомоза с применением венопластики с использованием задней стенки правой печеночной вены реципиента для оптимизации оттока венозной крови и укладки печеночного трансплантата способствует достижению положительных результатов.

Интраоперационная катетеризация правой печеночной вены трансплантата должна выполняться под рентгеновским контролем. Катетер может использоваться для определения состава крови, оттекающей от трансплантата (продуктов перекисного окисления липидов, кислотно-щелочного состояния, биохимических показателей), а также для гемодинамических измерений.

С целью улучшения начальной функции печеночного

трансплантата, ее поддержания и минимизации ишемически-реперфузионных повреждений целесообразно интраоперационное внутривенное введение препаратов с антиоксидантным действием.

Проведение интенсивной терапии у реципиентов с ранней дисфункцией трансплантированной печени зависит от результатов анализа локальной венозной крови из правой печеночной вены, а также показателей кислотно-щелочного состояния, гемодинамики, степени гиперферментемии, гипогликемии, коагулопатии.

Определение уровня интерлейкинов в венозной крови после трансплантации правой доли печени для выявления ранних признаков рекомендуется лабораторный контроль после трансплантации и степени ишемически-реперфузионного повреждения и последующего развития ранней дисфункции трансплантата печени.

В раннем периоде после трансплантации печени применение венопротекции эффективно в комплексной терапии асцита. Целесообразно назначение комбинации диосмин + флавоноиды, которая корректирует функциональные нарушения вен брюшной полости, реологические свойства крови, дисбаланс метаболических процессов.

При налаженной организации трансплантологической службы в областях, взаимопреимственности учреждений здравоохранения с Национальным научным центром трансплантации органов и тканей человека, возможно повышение качества и эффективности трансплантации печени от живых доноров, увеличение выживаемости трансплантатов и реципиентов в Республике Таджикистан.

Подъем результатов деятельности центра трансплантации и посттрансплантационной реабилитации больных требует совершенствования регулярного диспансерного контроля всех доноров и реципиентов после трансплантации печени, осуществляемого врачами общей практики.

Результаты и выводы диссертации Гулшановой С.Ф. могут быть успешно внедрены в работу центров трансплантации органов, что представляется важным в связи значительным расширением показаний к трансплантации печени, увеличению спроса на трансплантацию печени от живого донора, с расширением количества центров трансплантации, в преподавании вопросов трансплантации печени в высших учебных заведениях и на последипломном этапе.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Результаты исследования, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации базируются на основе обследования достаточного клинического материала, использования современных информативных методов диагностики и выполнения разнообразных традиционных и современных методов профилактики и лечения осложнений при трансплантации печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени в терминальной стадии. Оригинальные научные исследования в виде научных изданий и статей опубликованы в рецензируемых журналах РТ и РФ.

Научные положения диссертационной работы соответствуют основной цели и задачам исследования. Автором проверен подробный и тщательный анализ 301 современных источника научной литературы, отражающих текущий опыт российских и зарубежных ученых по теме диссертационного исследования. Использованные в научной работе материалы и методы являются современными, высоко достоверными, их применение обоснованно и достаточно.

Приведенные автором результаты соответствуют методам исследования, представляются достоверными. Для анализа полученных данных автором использован современный научный математический аппарат, сделанные выводы логичны и соответствуют полученным

данным. Выводы и рекомендации также соответствуют поставленной цели и задачам.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания к работе

Диссертация Гулшановой С.Ф. является завершённым научным трудом, имеет логичную структуру, иллюстрирована схемами и таблицами в соответствии, с действующими требованиями. Исходя из содержания работы, задачи, поставленные автором, представляются решенными, а цель работы достигнута. Диссертационная работа обладает должной научной новизной, теоретической и практической значимостью. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Автору указаны технически устранимые недочеты, которые не влияют на оценку работы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан в соответствии с предъявляемыми требованиями Высшей аттестационной комиссии при Президенте РТ, является кратким отражением диссертации, оформлен правильно. Структура автореферата соответствует диссертационной работе. Автор в полной мере раскрыл актуальность, научную и практическую значимость проведенного научного исследования. Автореферат содержит достаточное количество иллюстрированного материала, который наглядно демонстрирует и в полной мере отражает полученные результаты. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Апробация результатов работы

Исследование, проведенное в рамках данной диссертации, было представлено на нескольких научных конференциях: на 61-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием (Душанбе, 2013), Среднеазиатском съезде трансплантологов (Алмата,

2014), I-съезде трансплантологов тюркского мира (Астана, 2015), International Transplant Network Project (Стамбул, 2018). Среднеазиатском съезде трансплантологов (Казахстан, Алма-ата, 2021), Съезде трансплантологов (Москва, 2022), 2-4 сентября 2022 г доклад на III-м съезде хирургов Казахстана. Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии, VIII Конгрессе хирургов Казахстана с международным участием «Вклад академика М.А. Алиева в развитии хирургии Казахстана», посвященного 90-летию академика М.А. Алиева (Алма ата 2023), XXX-м юбилейном международном конгрессе Актуальные проблемы гепато-панкреато-биллиарной хирургии (Душанбе 2023), Белоруссия Минск 2024, Liver Transplantation Updates 2024 (Корея Сэул 2024), Кубанский конгресс хирургов, инновационные технологии в хирургии (Россия, Сочи – 2024), Инновации в хирургии, онкохирургии и трансплантологии (Москва -2024).

Заключение

Диссертационная работа Гулшановой Ситорабону Фарходовны «Комплексное прогнозирование, профилактика и лечение осложнений после трансплантации печени от живых доноров» представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной проблемы улучшения непосредственных результатов трансплантации печени от живого донора путем комплексной профилактики и лечения посттрансплантационных осложнений, имеющей значение для развития клинической трансплантологии.

Представленная диссертация хорошо структурирована и логично построена; полученные данные содержат новые научные результаты и свидетельствуют о существенном личном вкладе автора диссертации в науку.

По актуальности поднятой проблемы, примененному комплексу методов, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов диссертационная работа Гулшановой С.Ф «Комплексное прогнозирование, профилактика и лечение осложнений после

трансплантации печени от живых доноров» соответствует всем требованиям Порядка присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 30.06.2021 г., № 267 (с внесением изменений и дополнений от 26.06.2023 г., № 295) п. 32, 33, 34, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждение искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы; 14.01.17 - Хирургия.

Отзыв на диссертацию С.Ф. Гулшановой заслушан и утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 4 от 20 февраля 2025 г.).

Заместитель главного врача по хирургической помощи –
руководитель Центра хирургии и трансплантологии
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии,
эндоскопии, хирургической патологии,
клинической трансплантологии и органного донорства
МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

С.Э. Восканян

Подпись Члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. С.Э. Восканяна
заверяю

Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
д.м.н

Е.В. Голобородько

Восканян Сергей Эдуардович. Член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук. Заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова 23. E-mail: fmbsc@fmbamail.ru. Сайт: <http://fmbafmbsc.ru/>, тел. +7 (499) 236-90-80.