

С отзывает оппонент *В.В. Чистого*
22.09.2018

ОТЗЫВ

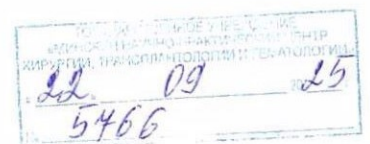
**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Хрыщановича Владимира Яновича на диссертацию
Чистого Андрея Александровича «Применение сосудистых аллогraftов
в реконструктивной хирургии», представленную в совет по защите
диссертаций Д 03.03.01 при государственном учреждении «Минский
научно-практический центр хирургии, трансплантологии и
гематологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.17 – хирургия**

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по
которым она представлена к защите**

Диссертационная работа Чистого А.А. «Применение сосудистых аллогraftов в реконструктивной хирургии», посвящена изучению, разработке и внедрению новой стратегии лечения пациентов с различной васкулярной патологией, в основе которой лежит выполнение хирургических реконструктивных вмешательств на вовлеченных в патологический процесс кровеносных сосудах. Учитывая полученные результаты, относящиеся к патологии периферических сосудов, инфекции в хирургии и применении синтетических протезов и имплантатов, содержание диссертации в полной мере соответствует пункту 4 (инфекции в хирургии: септический шок, сепсис, перитонит, бактериальная деструкция легких, гнойные заболевания кожи и мягких тканей и др.), пункту 5 (патология периферических сосудов, абдоминальная ишемия) и пункту 11 (применение протезов, имплантатов и искусственных материалов в хирургии) области исследования паспорта специальности 14.01.17 – хирургия, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23.04.2018 № 116. Тема диссертации, цель, задачи, перечень вопросов, рассматриваемых в работе, положения, выносимые на защиту, рекомендации и выводы свидетельствуют о соответствии ее содержания отрасли «медицинские науки».

Актуальность темы диссертации

Развитие профилактической медицины и фармакотерапии вносит существенный вклад в эффективную коррекцию болезней системы кровообращения. Однако при целом ряде патоморфологических состояний, связанных с атеросклерозом артерий, их аневризматической трансформацией, протяженных травматических дефектах магистральных сосудов или инвазирующих сосудистую стенку опухолях, единственной возможностью сохранения кровотока является ангиохирургическая реконструкция. В то же время, наличие пластического материала является



одним из лимитирующих факторов для выполнения подобного рода оперативных вмешательств. Как правило, с этой целью применяются аутогенные сосуды (в основном фрагмент большой подкожной вены) или синтетические сосудистые протезы. С другой стороны, у некоторых пациентов, требующих проведения повторных артериальных реконструкций или протезирования в кавальных венозных бассейнах, операций на артериях диаметром менее 6 мм, формирования диализных доступов, а также при парапротезной инфекции, обширных травматических повреждениях и опухолевой инвазии магистральных сосудов, применение собственных сосудов или синтетических кондуитов часто невозможно либо неэффективно. Несмотря на совершенствование технологий в производстве искусственных кондуитов, общим их недостатком остается низкая устойчивость к инфекции. Нагноение синтетических протезов после реконструктивных вмешательств на магистральных артериях наблюдается в 0,2-5% случаев. В качестве альтернативного варианта в таких случаях рассматривается имплантация сосудистых аллографтов. Однако история их применения противоречива. Технические и организационные трудности, связанные с получением пластического материала от умерших доноров, отсутствие гарантий стерильности и технологий длительного хранения ограничили широкое внедрение сосудистых аллографтов в клиническую практику. Вместе с тем, в США и некоторых странах Западной Европе создаются коммерческие и национальные банки тканей, а международные профессиональные сообщества занимаются изучением возможности клинического применения аллогенных сосудов человека. Высокая устойчивость к инфекции является основанием к использованию как свежих, так и криоконсервированных артериальных аллографтов. Еще одно преимущество аллографтов при реконструкции *in situ* – наиболее подходящий диаметр сосудов.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена социальной значимостью заболеваний сердечно-сосудистой системы вследствие их высокой распространенности и тяжести осложнений, зачастую требующих выполнения высокотехнологичных реконструктивных вмешательств с использованием качественного, безопасного и биологически совместимого пластического материала, которым могли бы стать донорские сосуды. Однако до настоящего времени отсутствовали единые подходы к эксплантации, консервации и хранению сосудистых аллографтов, досконально не была разработана и апробирована технология их клинического применения.

Таким образом, исследование, направленное на разработку новых методов и организационных подходов к эксплантации, консервации, хранению, контролю качества и имплантации сосудистых аллографтов,

является важным и актуальным для улучшения ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с осложненной сосудистой патологией.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Научные результаты, полученные в диссертации и положения, выносимые на защиту, характеризуются высокой степенью новизны, а именно:

1. Впервые предложена классификация сосудистых аллографтов с учетом возможности получения их различных анатомических вариантов во время проведения операции мультиорганного забора, что позволяет рационально использовать аллогенный донорский материал и расширяет спектр выполняемых реконструктивных операций на сосудах.

2. Впервые разработаны и утверждены паспорт и система кодирования тканевых аллографтов для обеспечения единой логистики работы с донорским тканями.

3. Впервые разработан и научно обоснован метод проведения операции комплексной эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора у умерших доноров, включающий алгоритм определения плана проведения операции в 8 различных вариантах.

4. Впервые доказана сохранность морфологической структуры сосудистых аллографтов, изготовленных по предложенной методике, на различных сроках длительного хранения с использованием гистологических и иммуногистохимических методов исследования.

5. Впервые проведена сравнительная оценка эффективности клинического применения гидроконсервированных сосудистых аллографтов с эффективностью клинического применения нативных сосудистых аллографтов путем статистического анализа отдаленных результатов с пятилетним сроком наблюдения.

6. Впервые выявлены и описаны специфические осложнения имплантации сосудистых аллографтов, связанные с их биологическими особенностями. Разработан метод имплантации сосудистых аллографтов, который включает практические рекомендации по снижению риска развития хирургических осложнений.

Таким образом, полученные научные результаты и положения, которые выносятся на защиту, безусловно, обладают высокой степенью новизны.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Чистого А.А. выполнено на высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность выводов и

рекомендаций не вызывает сомнений, поскольку автором использован материал, обладающий достаточной репрезентативностью для достижения статистической и клинической значимости результатов: в рамках исследования были оценены данные на основе 1674 эксплантированных сосудистых аллографтов от 744 умерших доноров, 507 выполненных трансплантаций у 499 реципиентов с осложненной сосудистой патологией за период времени с 2010 по 2022 гг. включительно. Полученные данные, их интерпретация и результаты исследования представлены соискателем в пяти главах диссертации. Восприятие представленного материала в значительной мере облегчается благодаря наличию обсуждения и выводов, завершающих каждую из глав. Основные научные результаты диссертационной работы сформулированы в разделе «Заключение» и полностью соответствуют цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту, и отражены в публикациях.

Работа выполнена с использованием современных методов исследования (лабораторного, инструментального, патоморфологического, автоматизированного информационного), что в сочетании с методами статистической обработки данных подтверждает достоверность представленного материала. По характеру проводимого статистического анализа материалов диссертационная работа на первом этапе представляет собой ретроспективное исследование (2010-2018 гг.), на втором этапе – проспективное (2019-2022 гг.). Полученные данные обработаны надежными и современными методами статистического анализа, выбранными в соответствии с требованиями к применению статистических методов в медико-биологических исследованиях.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Диссертация соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг.» от 07.05.2020 № 156: п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: биотехнологии (геномные и постгеномные, клеточные, микробные, медицинские, промышленные); диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи».

Научная значимость диссертации Чистого А.А. заключается в:

- разработке классификация сосудистых аллографтов, позволяющей стандартизировать оформление документации и взаимодействие между 4 категориями специалистов: трансплант-координаторами, трансплантологами, биотехнологами и профильными хирургами;
- создании системы кодирования донорских тканей и паспорта тканевого аллографта, позволившего организовать ведение единой системы учета эксплантированных, утилизированных, консервированных и имплантированных аллографтов, и их маршрутизацию от донора к реципиенту и обратно, обеспечивая при этом соблюдение защиты персональных данных и конфиденциальности как доноров, так и реципиентов;
- разработке метода эксплантации сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора у умершего донора, включающего новый алгоритм выбора плана эксплантации сосудистых аллографтов из 8 возможных вариантов, что способствует принятию рационального коллективного решения в ограниченные временные сроки и стандартизировать подход к организации проведения операции эксплантации сосудистых аллографтов;
- доказательстве эффективности клинического применения гидроконсервированных в растворе RPMI 1640 сосудистых аллографтов, сопоставимой с эффективностью клинического применения нативных сосудистых аллографтов, выполненного путем сравнения 1- и 5-летней первичной проходимости сосудистых аллографтов, 1- и 5-летней вторичной проходимости сосудистых аллографтов, 1- и 5-летней сохранностью нижней конечности от большой ампутации.

Практическая значимость диссертации Чистого А.А. состоит в разработке и внедрении:

- способа гипотермической бесперфузионной консервации сосудистых аллографтов в культуральной среде RPMI 1640 в сроки до 60 суток при температуре хранения +4°C в стерильной емкости, что в свою очередь, благодаря 60-суточному хранению гидроконсервированного сосудистого аллографта вместо 1-суточного хранения нативного сосудистого аллографта, уменьшает время ожидания пациентом оперативного лечения и увеличивает доступность донорского материала для населения;
- улучшенной техники выполнения основных оперативных приемов эксплантации сосудистых аллографтов, что позволяет увеличить число и качество сосудистых аллографтов, получаемых от одного умершего донора в условиях мультиорганного забора.

Практическая значимость результатов диссертации А.А. Чистого подтверждается утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкциями по применению № 061-0623 «Метод эксплантации

сосудистых аллографтов во время мультиорганного забора у умершего донора» и № 070-0723 «Метод трансплантации сосудистых аллографтов у пациентов с травмами и заболеваниями системы кровообращения».

Экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования Чистого А.А. заключается в оптимизации проведения эксплантации донорских тканей во время мультиорганных заборов у умерших доноров с констатированной смертью мозга. Кроме того, разработанный метод гипотермической консервации сосудистых аллографтов не требует серьезных финансовых затрат, поскольку основан на применении доступных для транспортировки и хранения температурных режимов в термоконтейнерах с охлаждающими элементами и холодильниках отечественного производства, в отличие от применяемых зарубежных аналогов криоконсервированных донорских тканей, и может использоваться в стационарных условиях областных, городских и районных больниц. Себестоимость с учетом расходных материалов, временных и трудовых затрат персонала в значительной степени меньше в сравнении с доступными для импорта зарубежными аналогами компаний как CryoLife, LifeNet Health, LeMaitre Vascular.

Социальная значимость представленной диссертационной работы состоит в сокращении летальности и улучшении качества жизни пациентов ангиохирургического, онкологического и травматологического профилей.

Опубликование результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ: 5 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», общим объемом 3,48 авторских листа, 10 тезисов докладов, материалов конференций и съездов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Внесены изменения в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 января 2010 г. № 2 «Об утверждении Инструкции о порядке забора органов и (или) тканей у умершего донора с момента констатации смерти». Степень опубликованности основных положений и результатов диссертации достаточная.

Таким образом, требования ВАК Республики Беларусь, предъявляемые к опубликованию результатов диссертационного исследования Чистого Андрея Александровича выполнены в полном объеме.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Чистого А.А. «Применение сосудистых аллографтов в реконструктивной хирургии» представлена к защите в виде машинописи на 155 страницах компьютерного текста. Диссертационная работа хорошо

иллюстрирована, содержит 15 таблиц и 51 рисунок. Состоит из содержания, раздела термины и определения, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных результатов исследования, заключения, списка использованных источников и 15 приложений. Данные литературы содержат 120 наименований отечественных и иностранных источников и связаны с главами диссертации и обсуждением полученных данных. Каждая глава заканчивается выводами. Все основные результаты научных исследований отражены в заключении. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Замечания

1. В теоретической части диссертации, в главе «Аналитический обзор литературы» было бы уместно подробнее остановиться на результатах применения других альтернативных пластических материалов в сосудистой хирургии – ксеноперикарда, аллоперикарда, сосудистых ксенографтов, вен пуповинного канатика.

2. В разделе «Рекомендации по практическому использованию результатов» отсутствует важное прикладное положение, связанное с необходимостью проведения ультразвукографического исследования по меньшей мере 1 раз в год после трансплантации аллогенных сосудов.

Вместе с тем, указанные замечания не носят принципиального характера и ничуть не умаляют достоинства диссертационной работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует

Все основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором самостоятельно и вполне достаточно отражены в научных публикациях. Научное исследование выполнено на достаточном клиническом материале, а профессиональная и научная подготовка соискателя позволила достичь поставленной в исследовании цели. Диссертационная работа Чистого А.А. свидетельствует о том, что автор умеет правильно планировать и проводить научные исследования, самостоятельно анализировать полученные результаты и данные литературы, грамотно обосновывать и формулировать выводы и заключения.

Рекомендации и научные положения, вынесенные на защиту Чистым А.А., в полной мере доложены на съездах и конференциях, в том числе и международных, а также опубликованы в научных изданиях. Диссертант

досконально знаком с современным состоянием проблемы и литературой по избранной тематике научного исследования.

Таким образом, научная квалификация Чистого Андрея Александровича соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Чистого А.А. «Применение сосудистых аллографтов в реконструктивной хирургии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия, является завершенной, самостоятельно выполненной соискателем научной работой, в которой на основании проведенных исследований сформулированы и обоснованы важные научные положения и решена важная научно-практическая задача, что имеет существенное значение для улучшения результатов лечения пациентов с осложненной сосудистой патологией в хирургии. Диссертация содержит новые научно обоснованные результаты, имеет прогнозируемый социально-экономический эффект, вносит существенный вклад в практическое здравоохранение и соответствует установленным требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), а соискатель заслуживает присуждения ему искомой степени за:

1. Выявление низкой эффективности проведения эксплантаций сосудистых аллографтов (доля утилизаций — 88,2%, доля имплантаций — 11,8%) в Республике Беларусь за временной период с 2010 по 2018 гг. включительно, а также обнаружение доминирующей причины высокой частоты утилизации сосудистых аллографтов – несоответствие размера либо конфигурации эксплантированного аллографта объему необходимой реконструкции;

2. Увеличение результативности эксплантации сосудистых аллографтов (для артериальных типов – с 9,5 до 82,5%, для венозных типов – 4,3 до 58,8%) путем разработки специальной классификации, системы кодирования и паспортизации сосудистых аллографтов;

3. Доказательство отсутствия патологических морфологических изменений в стенках гидроконсервированных сосудистых аллографтов при соблюдении условий применения метода гипотермической бесперфузионной консервации в растворе RPMI 1640, а именно: хранения не более 60 суток, соблюдения температурного режима в диапазоне +2...+8°C на всех этапах холодной цепи, проведения трехкратного микробиологического контроля на

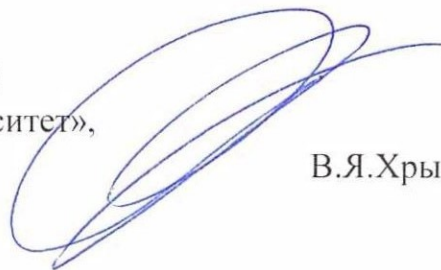
стерильность и ежедневного визуального контроля на наличие признаков микотической контаминации;

4. Установление клинических преимуществ применения гидроконсервированных сосудистых аллографтов 60-суточного хранения по сравнению с нативными сосудистыми аллографтами 1-суточного хранения, заключающихся в уменьшении в 2 раза (Me [Q25; Q75] времени ожидания пациентами хирургической операции (14 [4; 30] и 7 [5; 11] суток в контрольной и основной группах соответственно);

5. Разработку и внедрение методов эксплантации и имплантации сосудистых аллографтов, позволивших повысить эксплантационную и имплантационную активность на 29,0% и 559,7% соответственно, увеличить количество эффективных эксплантаций сосудистых аллографтов на 43,8% (95% ДИ 39,6-48,0, $p < 0,001$).

Официальный оппонент:

профессор кафедры общей хирургии
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор



В.Я.Хрыщанович

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Хрыщановича В.Я. удостоверяю

