

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Дзидзава Ильи Игоревича

на диссертационную работу Шералиева Аслана Рахимджоновича на тему «Обоснование технологии лечения печеночной недостаточности мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга у пациентов с циррозом печени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия

Актуальность темы исследования

Цирроз является терминальной стадией хронического диффузного заболевания печени различной этиологии и характеризуется прогрессирующим течением и высокими показателями смертности. Причинами летального исхода могут быть пищеводно-желудочные кровотечения, как осложнения синдрома портальной гипертензии, или неуклонно нарастающая хроническая печеночная дисфункция. И если для купирования и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка в арсенале хирургов имеется множество разнообразных методов и способов, то для коррекции хронической гепатоцеллюлярной недостаточности существует лишь ограниченный спектр медикаментозных препаратов, эффективность которых недостаточно высока. Большинство из консервативных мероприятий при лечении цирроза направлены на усиление регенераторного потенциала печеночной паренхимы и коррекцию развивающихся метаболических нарушений. В целом, согласно литературным данным, средняя продолжительность жизни больных при компенсированной гепатоцеллюлярной недостаточности составляет 10 лет, а при ее декомпенсации не превышает 2 лет. Единственным радикальным методом, позволяющим значимо продлить жизнь пациентам с хроническим гепатитом и циррозом является трансплантация печени. Однако, в России развитие трансплантации печени значительно замедляет существующий дефицит донорских органов.

Указанное выше служит основанием для продолжения поиска более эффективных и доступных методов лечения, обеспечивающих активацию

процессов регенерации печеночной паренхимы при цирротическом поражении. В этом аспекте наибольший интерес и актуальность представляют «инструменты» клеточной терапии. Основанием для исследований возможностей использования стволовых клеток в лечении ряда заболеваний явились охарактеризованные морфофункциональные свойства этих клеток, в совокупности определяющие способность стимулировать репаративную регенерацию различных тканей. Одной из методик клеточной терапии является применение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга. Однако, представленные в медицинской литературе данные о методиках получения моноклеарных клеток у больных циррозом, способах наиболее оптимального введения и доставки в печень, результатах и эффективности их использования немногочисленные и требуют продолжения исследований. С этих позиций диссертационная работа Шералиева А.Р. представляется актуальной и своевременной.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Впервые в РФ на клиническом материале показана возможность, безопасность и эффективность таргетной интрапортальной клеточной терапии для коррекции печеночной недостаточности у больных циррозом различной этиологии с использованием моноклеарных клеток (МНК) аутологичного костного мозга (КМ). Показано, что для сохранения высокой жизнеспособности МНК целесообразно использовать методику аппаратной сепарации полученного аспирата КМ. Разработана и внедрена в клиническую практику методика минимального инвазивного внутриворотного введения стволовых клеток (СК) с учетом индивидуальных особенностей и патофизиологических нарушений воротного кровообращения при циррозе печени. Доказано, что для повышения эффективности и снижения риска потери клеток процедуру введения СК необходимо предварять выполнением портографии для выявления и оценки портокавальных коллатералей с гепатофугальным кровотоком и портофлуометрии с целью персонализированного подбора скорости трансфузии. Показано, что

внедрение методики внутрипортального введения МНК способствует стабилизации гепатодисфункции по данным клинико-лабораторных исследований и способствует увеличению долгосрочной выживаемости. Изучены морфологические и иммуногистохимические изменения паренхимы печени. Показано, что интрапортальное введение МНК приводит к увеличению количества двуядерных клеток и экспрессии маркера Ki67, что может являться отражением стимуляции регенерации печеночной паренхимы.

Степень достоверности и обоснованности научных положений выводов и практических рекомендаций.

Объем материала проведенного исследования сопоставим с доступными литературным данным, а учитывая особенность работы по селективному внутрипортальному введению клеточного материала превышает ранее описанные отечественные и зарубежные данные. Для осуществления задач исследования Шералиев А.Р. использовал современные методики обследования пациентов, высокотехнологичное инструментальное оснащение. Достаточное количество опубликованных работ по теме диссертации, обсуждения на научных форумах доказывают обоснованность положений и полученных выводов.

Структура диссертации

Диссертация написана по классической схеме, изложена на 128 страницах и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материала и методов исследования (глава 2), главы собственных результатов (глава 3), обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация иллюстрирована 37 рисунками, содержит 28 таблиц. Список использованной литературы включает 195 источников, из них 40 отечественных и 155 иностранных.

Во введении автором определены, четко и ясно сформулированы актуальность, цель и задачи исследования. Научная новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Обзор литературы изложен на 19 страницах. В главе описаны регенеративные механизмы действия стволовых клеток. Показаны методики применения клеточных технологий при различных заболеваниях и, в частности, при хронических диффузных заболеваниях печени. Описаны методы неинвазивного отслеживания клеток. Подвергнуты критическому анализу ранее выполненные работы с применением суспензии стволовых клеток. Обоснована необходимость дальнейших исследований клеточных технологий и изучения таргетной доставки клеток в печень.

В главе 2 представлена общая характеристика собственного материала и методик проведения исследования. В основу работы положены данные лечебных вмешательств, исследований у 17 больных в исследуемой группе и анализ исследований 15 пациентов в группе контроля. Достаточно подробно представлены клинико-лабораторные характеристики пациентов. Выполнен сравнительный анализ обеих групп, показано что больные исследуемой группы имели более выраженную степень гепатодепрессии. Описана характеристика полученных стволовых клеток и методика их таргетной внутрипортальной доставки в печень.

Третья глава посвящена собственным результатам исследования. В данной основной части диссертационной работы представлены результаты анализа содержания жизнеспособных клеток в полученном костном мозге, а также результаты портофлоуметрии и подбора индивидуальной скорости инфузии клеток в печень. Автором показано, что билатеральная трепан-аспирация даже значительного объема (от 200 до 400 мл) КМ у пациентов с циррозом печени и коагулопатией не сопровождается развитием значимых осложнений. С применением метода проточной цито-флуориметрии установлено, что процедура сепарации МНК не влияет на жизнеспособность клеток, в том числе клеток с фенотипом CD34+. Показано, что разработанный оригинальный метод селективной перфузии сегментарных ветвей воротной вены позволяет избежать потерю клеток по портокавальным коллатералям. Доказана безопасность внутрипортального введения ресуспензированного

раствора содержащего МНК. В главе, достаточно обстоятельно представлены данные ИГХ-исследования, тщательно проанализированы клинико-лабораторные данные отражающие динамику тяжести печеночной недостаточности. Показано, что в результате включения в схему лечения пациентов с циррозом печени внутривенного введения моноклеарных клеток КМ способствует достоверному снижению степени тяжести печеночной недостаточности как по критериям Child-Pugh, так и по шкале MELD-Na. Достоверно улучшалось качество жизни этих пациентов. В притовоположность, в группе контроля наблюдалось нарастание гепатодисфункции. В заключительной части главы автором представлен анализ долгосрочной выживаемости пациентов с циррозом печени в исследуемой и контрольной группе.

В обсуждении исследователь обобщает собственные данные и обосновывает основные положения диссертации. Выводы диссертации базируются на полученных в ходе работы данных, аргументированы.

В целом работа написана грамотно, достаточно иллюстрирована рисунками и таблицами. Оценка подхода диссертанта к решению поставленной задачи, уровень и глубина ее решения дает основание квалифицировать исполнителя как зрелого научного работника, умеющего ставить проблемные вопросы и грамотно оценивать результаты исследования. Автором выполнен большой объем работы, которую, безусловно, можно считать завершенной.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В порядке дискуссии требует уточнения следующие вопросы:

- 1) При описании групп сравнения не представлено какая именно консервативная терапия назначалась пациентам и насколько она была сопоставима между группами?
- 2) Учитывая с одной стороны актуальность, а с другой стороны техническую сложность предлагаемой методики, какие Вы видите пути дальнейшего ее внедрения в клиническую практику?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Шералиева А. Р. «Обоснование технологии лечения печеночной недостаточности мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга у пациентов с циррозом печени», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – улучшения результатов лечения больных циррозом печени с применением клеточных технологий, имеющей существенное значение для современной хирургической гепатологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (с изменениями от 01.10.2018г., №1068) предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Начальник кафедры госпитальной хирургии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
доктор медицинских наук доцент
полковник медицинской службы Дзидзава Илья Игоревич
1 ноября 2021 г.

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
Тел.: 8(911) 247-39-23, электронный адрес: dzidzava@mail.ru

Подпись полковника медицинской службы Дзидзава И.И. заверяю.

Начальник отдела кадров
ФГБВОУ ВО «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
майор П.В. Миличенко