

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФГБУ «Российский научный
центр радиологии и
хирургических технологий им.
академика А.М.Гранова»
Минздрава России
доктор медицинских наук




_____ Майстренко Д.Н.
« 18 » _____ 05 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М.Гранова» о научно-практической значимости диссертации Екатерины Валентиновны Мигуновой «Радионуклидный метод в оценке функции пересаженных органов в раннем и отсроченном периодах», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Мигуновой Екатерины Валентиновны посвящена актуальной проблеме – оценки функции пересаженных органов с помощью радионуклидных методов исследования. В настоящее время пересадка органов является перспективным и кардинальным методом лечения, направленным на коррекцию терминальных нарушений их функции. После трансплантации чрезвычайно важен мониторинг функции органа для своевременного выявления осложнений, которые могут привести к неблагоприятному исходу. Для этого широко применяется метод ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Однако известно, что эти методы

преимущественно позволяют визуализировать структурные нарушения, в тоже время проведение исследования с контрастным усилением небезразлично для пересаженного органа. Радионуклидный метод, в частности однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), является высокочувствительным в оценке структурно-функционального состояния органов и систем организма с возможностью количественной оценки процессов, происходящих на клеточном уровне в норме и при различных патологических процессах. Однако, несмотря на широкое применение ОФЭКТ в онкологии и кардиологии, в отечественной и зарубежной научной литературе имеется недостаточно сведений о сопоставлении радионуклидных параметров с клинико-биохимическими и патоморфологическими данными у лиц, перенесших трансплантацию.

Работа автора посвящена определению возможностей и значения радионуклидных методик, выбору наиболее значимых показателей для мониторинга функции пересаженных органов и раннего выявления осложнений.

В рамках исследования автор изучил клинико-биохимический статус пациента на момент проведения радионуклидного исследования, учитывал дозу иммуносупрессивной терапии и результаты морфологического исследования биопсий.

Таким образом, актуальность работы Мигуновой Екатерины Валентиновны не вызывает сомнений, поскольку на сегодняшний день не разработана стратегия оптимального использования радионуклидного метода визуализации в органной трансплантологии.

Связь темы диссертации с планом научных исследований

Диссертационная работа Мигуновой Екатерины Валентиновны выполнена в соответствии с основными направлениями программ и научных исследований ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научной новизной данной диссертационной работы следует считать разработку радионуклидных показателей в оценке функции печени, лёгких, сердца и почки в раннем и отсроченном периоде после пересадки. В работе определены критерии оценки нарушения функции ретикулоэндотелиальной функции пересаженной печени и их взаимосвязь с результатами патоморфологического исследования биопсии печени. Внедрена в клиническую практику методика вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии с оценкой альвеолярно-капиллярной диффузии и впервые у пациентов после пересадки лёгких представлены выявленные нарушения вентиляции и перфузии в раннем и отдаленном периоде. Впервые внедрен в клиническую практику метод оценки митохондриальной функции у пациентов после пересадки сердца и определен критерий выявления митохондриальной дисфункции. Определена прогностическая ценность радионуклидного метода при желчных и мочевых затеках при пересадке печени и почек.

Кроме того, на основании глубокого и корректного статистического анализа определены наиболее информативные параметры радионуклидного метода, отражающие состояние функции органов после пересадки в раннем и отсроченном периодах. Сопоставление радионуклидных показателей с клинико-биохимическими и патоморфологическими данными у пациентов после пересадки, повышает значимость представленных результатов.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные в процессе исследования результаты представляют большую научную ценность и имеют высокую практическую значимость для специалистов радионуклидной диагностики и врачей других специальностей, осуществляющих мониторинг состояния пациентов с пересаженными органами.

Соискатель разработал критерии оценки нарушения функции пересаженных органов радионуклидным методом и доказал на основе проведенных исследований возможность включения радионуклидных исследований в алгоритм обследования больных.

Радиофармпрепараты, применяемые автором в исследовании, российского производства, что позволяет достаточно широко внедрить разработанные методики в практическую работу отделений радионуклидной диагностики Российской Федерации.

Значение полученных соискателем данных позволит отмечать динамику в состоянии функции пересаженных органов и может быть внедрено в практическую деятельность как способ для снижения избыточных биопсий.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения и практические рекомендации, обозначенные автором в диссертационном исследовании основаны на изучении данных 387 пациентов с пересаженными органами. Диссертантом в течении 10 лет проведено 1169 радионуклидных исследований, которые сопоставлялись с результатами исследований других лучевых методов. Исследователь анализировал и сопоставлял радионуклидные показатели с проведенными в пределах суток клинико-биохимическими данными и уровнем иммуносупрессивной терапии, что позволяет определять корреляции сравниваемых показателей. Сопоставление с результатами морфологического исследования материала биопсий, проведенного в интервале до 10-12 суток, подтверждает высокий научно-методический уровень исследования и существенно повышает достоверность полученных результатов.

Обоснованность и достоверность основных положений диссертационной работы подтверждается апробацией и обсуждением их на ведущих российских и зарубежных конгрессах в сфере лучевой диагностики и трансплантологии: на Невском радиологическом форуме – 2014,

посвященному 100-летию юбилею Санкт-Петербургского радиологического общества, (Санкт-Петербург, 4-6 апреля 2014 г.); VI конгрессе Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь», (10-11 июня 2015 г.); VII научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика-2015; «Радиология-2015»; IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов, (Москва, 26-28 мая 2015г.); Невском радиологическом форуме – 2015, (Санкт-Петербург, 10-12 апреля 2015 г.); 6-й научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология: трансплантация органов», (Москва, 5 июня 2015 г.); Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (10-14 October 2015, Hamburg, Germany); IV Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология», (Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2016г.); Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (15- 19 October 2016, Barcelona, Spain); XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017», (Москва, 23–25 мая 2017 г.); 7-й научно-практической конференции совместно с образовательной сессией «Московская трансплантология: трансплантация органов. Жизнь после трансплантации», (Москва, 17 мая 2017г.); Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (21- 25 October 2017, Vienna, Austria); XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018», (Москва, 22–24 мая 2018 г.); Невском радиологическом форуме, (Санкт-Петербург, 27-28 апреля 2018 г.); IV съезде Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана, (Ташкент, 13–14 сентября 2018 г.); EANM'18: Congress of the European Association of Nuclear Medicine, (13-17 October 2018, Düsseldorf, Germany); VIII International Euroasian Congress of Surgery and Hepatogastroenterology, (Azerbaijan, Baku, 11-14 September 2019); XXVI Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, (Санкт-Петербург, 18-20 сентября 2019 г.); XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов

«Радиология - 2020», (Москва, 16-18 сентября 2020 г.); на конгрессе Российского Общества Рентгенологов и Радиологов, (Москва, 9-11 ноября 2020 г.) (on-line); XV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2021», (Москва, 5-27 мая 2021 г.); 9-й Научно-практической конференции с международным участием «Московская трансплантология. Пути развития и совершенствования трансплантационных программ», (Москва, 10 июня 2021 г. (on-line).

Личный вклад автора

Автору принадлежит выбор темы исследования диссертационной работы и ее реализация. Автором самостоятельно проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, составлен план научной работы, разработаны методологии, определены место и значение радионуклидного исследования в лечебно-диагностическом процессе у пациентов после пересадки органов. Автор самостоятельно исследовал функции пересаженных органов (печени, легких, сердца, почки), проводил анализ, систематизацию и интерпретацию клинических, лабораторных и инструментальных данных, статистическую обработку и описание полученных данных, написание и оформление основных публикаций по теме диссертации.

Общая характеристика диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ написана в классическом стиле, изложена четким литературным языком и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, 7 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы (232 источников, из которых 33 отечественных и 199 зарубежных публикаций). Текст диссертации изложен на 318 страницах машинописного текста, включает 72 таблицы и 96 рисунков.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, цель и задачи исследования, его научную новизну и научно-практическую значимость.

В первой главе представлен обзор литературы, который представляет возможности и недостатки применения лучевых методов в оценке состояния пересаженных органов – печени, легких, сердца и почки. В главе подчеркивается необходимость проведения тонкоигольной биопсии и сочетание с неинвазивным методом для получения достоверных данных.

Вторая глава содержит характеристику клинических наблюдений и подробную информацию о методах исследования с представлением подробных протоколов выполненных радионуклидных исследований.

Третья глава посвящена разработке новых радионуклидных показателей для оценки функции пересаженной печени. В подглавах 3.2 и 3.3 представленные параметры рассматриваются у пациентов в раннем и отсроченном периодах. Необходимо отметить глубокий анализ и установление корреляций параметров активности отторжения/гепатита с разработанными показателями статической сцинтиграфии ретикулоэндотелиальной системы и клинико-биохимического статуса пациентов. Подглавы 3.4 и 3.5 посвящены применению гепатобилисцинтиграфии у пациентов в раннем и отсроченном периодах. На демонстративном иллюстративном материале представлены возможные нарушения и осложнения желчевыделительной функции пересаженной печени, в том числе после проведенных реконструктивных операций на желчеотводящих путях.

В четвертой главе рассматриваются возможности применения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и гибридного исследования ОФЭКТ/КТ в группе пациентов с пересаженными легкими. Представленные данные позволили определить объем получаемой информации – одномоментное выявление нарушений вентиляции с изменением скорости альвеолярно-капиллярной диффузии, определение зон снижения перфузии

пересаженного легкого. Проведение гибридного исследования позволяет установить связаны ли эти нарушения со структурными изменениями органа.

Пятая глава посвящена разработке новых показателей для определения митохондриальной функции пересаженного сердца. Разработанные критерии применены у пациентов в раннем и отсроченном периодах и сопоставлены с данными эхокардиографического исследования, клинико-биохимическими результатами и изменениями, выявленными в образцах эндомиокардиальной биопсии. Проанализировано влияние концентрации такролимуса на объемно-кинетические показатели пересаженного сердца.

В шестой главе представлены пациенты контрольной группы с пересаженной почкой, которые являются важным ориентиром в оценке функции пересаженного органа. Далее рассмотрена группа пациентов в раннем периоде после пересадки, которая в зависимости от функции органа разделена – первичную, отсроченную и первично-нефункционирующий трансплантат. При сравнении групп выявлены достоверные отличия в показателях индекса перфузии и коэффициентов захвата почка/фон. Представлены возможности метода в выявлении мочевых затеков после пересадки почки, которые при несвоевременном лечении могут привести к утрате пересаженного органа.

В главах 3-6 представлено резюме, отражающее наиболее информативные радионуклидные показатели в оценке функции пересаженной печени, легких, сердца и почки.

Седьмая глава содержит информацию о разработанном способе метки аутолейкоцитов у пациентов с пересаженными органами. На фоне проводимой пожизненной иммуносупрессивной терапии, необходимо иметь метод для выявления очагов воспаления, когда другие инструментальные методы малоинформативны. Автор представляет на клинических примерах выявленные очаги воспаления не выявленные до применения метки аутологичных лейкоцитов.

В заключении соискатель подводит итоги проведенной работы, обосновывает выводы диссертации и практические рекомендации. Выводы логичны и соответствуют поставленным задачам, аргументированы, достоверны и имеют большое научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены четко и могут служить руководством как для радиологов и лучевых диагностов других специальностей.

Диссертация хорошо иллюстрирована, изложение результатов сопровождается по тексту наглядными рисунками и таблицами. По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, 21 публикация в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, из которых 16 рекомендованы ВАК для докторских диссертаций и 3 патента на изобретение

Автореферат полностью отражает все положения и результаты диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты исследования внедрены в работу отделения радиоизотопной диагностики, отделения трансплантации почки и поджелудочной железы, Центра трансплантации печени, торакального хирургического отделения, отделения неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца и отделения неотложной коронарной хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу Центра ядерной медицины центральной клинической больницы «РЖД-Медицина». Основные результаты и выводы диссертационной работы включены в лекционный материал и мастер-классы для студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского» ДЗМ. Результаты работы целесообразно использовать в практической деятельности ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (123182, Москва, Щукинская ул., д.1), ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (194044, Россия,

Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6), а также лекциях и практических занятиях кафедр лучевой диагностики, рентгенологии и радиологии Первого Московского медицинского Университета им. И.М. Сеченова (119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2), Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная 41), Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6/8), ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6), других медицинских учреждений высшего профессионального образования.

Диссертационная работа заслуживает высокой оценки. Принципиальных замечаний по работе нет. Ее актуальность, новизна, научная и практическая ценность не вызывают сомнений.

Существенных и принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации Мигуновой Екатерины Валентиновны нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Екатерины Валентиновны Мигуновой «Радионуклидный метод в оценке функции пересаженных органов в раннем и отсроченном периодах», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, которая содержит решение актуальной для современной трансплантологии и лучевой диагностики научной проблемы – определение радионуклидным методом нарушения функции пересаженных органов и раннего выявления развития осложнений, которое вносит вклад в решение социально-экономической проблемы продление функции пересаженного органа. В диссертации приведены результаты исследований, позволяющие квалифицировать их как

значительное научное достижение в развитии перспективного направления лучевой диагностики.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов диссертация Мигуновой Екатерины Валентиновны соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 в редакции от 01.10.2018 года "О порядке присуждения ученых степеней", предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (протокол заседания № 5 .от 11 мая 2022 года).

Заместитель директора по научной работе
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова»
Минздрава России
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия
Доктор медицинских наук



Станжевский А.А.

197758, г. Санкт-Петербург, поселок Песочный
ул. Ленинградская, д. 70
тел.: 8 (812) 596 – 66-55