

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Габрієляна Артура Володимировича «Комплексна корекція насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.08 – «Трансплантологія та штучні органи».

1. Актуальність теми. Проблема лікування хронічної серцевої недостатності рефрактерної до медикаментозної терапії залишається далеко не вирішеною і являється однією із основних причин смертності людства. Щорічно в Україні від хронічної серцевої недостатності рефрактерної до медикаментозної терапії помирає більше 3500 людей.

Перебіг серцевої недостатності при виключно консервативному лікуванні характеризується прогресуючим зниженням систолічної функції міокарда, розширенням камер серця та відповідним зниженням фракції викиду лівого шлуночка.

Основними причинами, що призводять до розвитку суттєвих порушень скорочувальної функції серця і, як наслідок, розвитку серцевої недостатності є ішемічна хвороба серця та дилатаційна кардіоміопатія.

Методи лікування, що існують на сьогоднішній день, направлені, в основному, на симптоматичне лікування та механічну підтримку скоротливої функції серця і не вирішують повністю проблему.

Більш радикальним та ефективнішим методом лікування рефрактерної стадії серцевої недостатності на сьогодні залишається трансплантація серця, але, незважаючи на постійне збільшення хворих з рефрактерною стадією серцевої недостатності, через низку суттєвих обмежень кількість трансплантацій серця залишається сталою в світі впродовж останнього десятиріччя. Це спонукає дослідників до пошуку нових технологій та методів лікування цієї категорії пацієнтів.

Тому проблема розробки діагностичних, лікувальних методів цієї когорти хворих на теперішній час являється пріоритетним напрямком у кардіології та кардіохірургії.

2.Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Державної Установи «Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України» і є фрагментом тем «Розробити нові підходи до лікування порушеної скоротливої функції міокарду» (номер державної реєстрації 0111U001043) та «Розробити та удосконалити методи корекції насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця» (№ держреєстрації 0113 U 006511). Дисертант був керівником обох тем.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

В роботі проаналізовані особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в залежності від етіології захворювання, виявлені клінічні та діагностичні особливості, характерні для різних форм кардіоміопатій. Встановлено, що у хворих з ішемічною кардіопатією більш характерні такі ехокардіографічні діагностичні ознаки, як зменшення ранньодіастолічної швидкості руху мітрального кільця, збільшення тиску в легеневій артерії, розширення нижньої порожнистої вени. Для верифікації дилатаційної кардіоміопатії діагностично цінними є співвідношення кільце/передня стулка в діастолу $\geq 1,3$, розширення мітрального кільця ≥ 35 мм, скоротливість мітрального кільця в систолу $\leq 25,0\%$.

Проведене експериментальне дослідження на ізопротереноліндукованій моделі ураження міокарда показало безпечність та ефективність застосування стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі лікування хворих з різними формами кардіоміопатій.

У роботі переконливо доказано, що у хворих з ішемічною кардіоміопатією доповнення хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові дозволяє достовірно підвищити скорочувальну функцію міокарда, та знизити прояви серцевої недостатності. Автором доведено, що при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, вірогідно покращуються параметри систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, параметри повздожньої, трансмуральної та циркулярної деформації, на відміну від консервативної терапії та процедури вентрикулопластики. У той же час, встановлено незадовільні результати лівошлуночкової вентрикулопластики у хворих з дилатаційною кардіоміопатією з високим ризиком розвитку

лівошлуночкової недостатності та ранньою післяопераційною летальністю на рівні 11,3%.

Вперше обґрунтоване виділення супутніх станів, що повинні враховуватись для прогнозу ефективності трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

Запропоновано прогностичну модель виживання при комплексній корекції скоротливої функції лівого шлуночка із застосуванням процедури трансплантації стовбурових клітин.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Автором вперше досліджені особливості проявів хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з різними формами кардіоміопатій. На основі вивчення результатів експериментального та клінічного дослідження розроблено концепцію надання допомоги хворим з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

В роботі визначено найбільш вагомі фактори ефективності лікування з застосуванням стовбурових клітин пуповинної крові, досліджений зв'язок гемодинамічних та морфологічних змін ушкодженого міокарда, доведено позитивний вплив стовбурових клітин пуповинної крові на скорочувальну функцію серця.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Результати проведених досліджень дозволили розробити рекомендації щодо комплексної корекції скоротливої функції лівого шлуночка у пацієнтів з кардіоміопатією та створити прогностичну модель при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Практично доведено, що хворим з ішемічною кардіоміопатією, додатково до процедури хірургічної реваскуляризації, в зв'язку з кращими показниками виживаності, рекомендовано проводити трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові.

Виділення супутніх станів у хворих з ішемічною кардіоміопатією дозволило ідентифікувати групи хворих як "задовільні" та "незадовільні відповідачі". Це дозволяє прогнозувати ефективність трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

Запропонована методика трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з дилатаційною кардіоміопатією дозволяє знизити серцево-

судинну та загальну смертність проти групи консервативної терапії та вентрикулопластики і може бути використана як самостійна процедура.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Наукові положення, висновки та рекомендації, які викладені в роботі, отримані на достатньому фактичному матеріалі, з використанням сучасних методів клініко-лабораторного, інструментального, патоморфологічного дослідження. Методи статистичного аналізу, використані в роботі, адекватні. Кількість досліджень та клінічних спостережень достатня. Подані в роботі малюнки та таблиці переконливі. Висновки та практичні рекомендації конкретні, повністю підтверджуються результатами дослідження.

7. Зміст та оформлення дисертації

Дисертація викладена на 455 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 304 найменування: 87 кирилицею та 217 латиницею. У роботі представлено 148 таблиць та 173 рисунки.

Мета і завдання дослідження відповідають темі дисертації. Вона полягає у поліпшенні надання допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листку очікування трансплантації серця, а завдання, що скеровані на її досягнення є комплексними і дозволяють пошукачеві вирішити проблему збереження насосної функції серця та організму в цілому до трансплантації серця.

Розділ 1. Порушення скорочувальної здатності міокарда - стан проблеми. (огляд літератури)

Викладено детально, логічно та послідовно, що свідчить про здатність автора працювати з науковою літературою. Ретельно розкрито сучасні уявлення щодо механізмів розвитку хронічної серцевої недостатності рефрактерної до медикаментозної терапії. Особливу увагу автор приділив аналізу сучасної наукової літератури щодо новітніх поглядів на вибір комплексної корекції насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження. В основу розділу покладено дослідження – клінічне та експериментальне.

У цьому розділі описані методи і об'єкт дослідження. Написаний відповідно формальним вимогам, лаконічно та конкретно. Здобувач обстежив достатню кількість хворих. Кількість та якість використаних сучасних інструментальних та математично-статистичних методів відповідає вимогам, що пред'являються до такого виду робіт.

Перший вид дослідження включав у себе проспективне клінічне спостереження, до якого включено 166 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної або дилатаційної кардіоміопатії, що перебували в листі очікування трансплантації серця. Всіх досліджуваних хворих було розподілене на групи згідно конкретної мети, задач, а також типів та етапів дослідження.

Положення та висновки дисертації базуються на результатах діагностики та лікування 166 хворих з хронічною серцевою недостатністю, які перебували в листі очікування трансплантації серця та знаходились на лікуванні у відділі трансплантації та хірургії серця державної установи «Інститут хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України. Автором ґрунтовно описані клінічні, біохімічні, та інструментальні методики, а також методи статистичного аналізу. Суттєвий об'єм цього розділу присвячений клінічній характеристиці обстежених хворих, який містить детальний опис анамнестичних даних, оцінку функціонального стану пацієнтів.

Розділ 3. Клінічні особливості перебігу кардіоміопатій у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

У двох підрозділах цього розділу наведена характеристика вихідного стану хворих з кардіоміопатією ішемічного ґенезу та перебігу дилатаційної кардіоміопатії: функціональні, біохімічні, імунологічні, ехокардіографічні, коронарорентрокулографічні параметри та їх діагностична цінність для клінічного прогнозу. Ґрунтовно показані особливості перебігу серцевої недостатності в залежності від етіології захворювання. Розділ дещо перевантажений, носить описовий характер, містить орфографічні помилки та опечатки.

Суттєвих зауважень по даному розділу немає.

Розділ 4. Оцінка ефективності трансплантації пуповинної крові в експерименті.

У розділі наведена оцінка ефективності трансплантації клітин пуповинної крові в експерименті. Трансплантація клітин пуповинної крові проводилась в експерименті на ізопротеренол-індукованій моделі ураження міокарду.

Дана методика моделювання відображає найбільш близьку модель в патогенетичному відношенні захворюванню людини з достатньо сталими та прогнозованими змінами у міокарді. З високим ступенем достовірності

трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові в експерименті доведено підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення ознак порушення провідності та збудження в міокарді у піддослідних тварин.

Розділ написано грамотно, сприятливо для читання. Зауважень не містить.

Розділ 5.. Результати лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

У розділі проаналізовані результати лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. У хворих з хронічною серцевою недостатністю, причиною якої була ішемічна кардіоміопатія після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, впродовж всього періоду спостереження аналізувався рівень IgM та IgG до збудників цитомегаловірусу, токсоплазми гондії, вірусу краснухи, Епштейн-Барр та простого герпесу типів 1 та 2. IgM був негативним в усіх хворих впродовж всього періоду. Проведення коронарного шунтування та стентування коронарних артерій покращувало показник якості життя за Міннесотським опитувачем на 6-му місяці спостереження, проте з наступним обмеженням активності через 12 місяців. Приймаючи за критерій покращення якості життя зниження балів MLHFQ на 50,0% порівняно з вихідним рівнем, приріст при трансплантації СКПК через 12 місяців спостереження становив 75,0% порівняно з консервативною терапією, 53,7% - порівняно з коронарним шунтуванням та 48,6% порівняно зі стентуванням коронарних артерій. Доведено суттєве підвищення «шансів» досягнення даного ефекту.

Розділ написано ґрунтовно, переконливо, детально. Особливих зауважень до цього розділу немає.

Розділ 6. Результати лікування пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. В даному розділі представлені результати лікування пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

Викладено детально, добре читається. При цьому, аналіз клінічних випадків ефективності застосування мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при ішемічній та дилатаційній кардіоміопатіях наведені у підрозділі 6.4. Було б доцільно клінічні випадки представити у відповідних розділах.

Розділ 7. Критерії відбору та алгоритм лікування хворих з кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця, створення прогностичної моделі.

Розділ присвячений створенню прогностичної моделі та критеріям відбору лікування хворих з кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. Метою даного розділу було проаналізувати чинники, що впливають на ефективність та віддалений прогноз різних методів лікування у хворих з кардіоміопатією, що знаходяться в листі очікування трансплантації серця, запропонувати критерії відбору на інтервенційні методики та

трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові, а також створити прогностичну модель для лікування таких хворих. Для досягнення даної мети було розглянуто результати 1-річного проспективного спостереження.

За цей період у 34,9% виникли гострі серцево-судинні ускладнення (летальні випадки та декомпенсація ХСН) у 67,0% - хронічні ускладнення (повторна госпіталізація, розвиток кардіоренального синдрому).

За аналізу ефективності трьох напрямків хірургічного лікування (АКШ, стентування, хірургічна реваскуляризація з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові) проти консервативного лікування було доведено, що шанси виживаності у хворих з ішемічною кардіоміопатією впродовж 1-го року підвищувались в 1,636 та 1,667 разів при доповненні консервативного лікування хірургічним (АКШ та стентування КА), в 6,0 разів при доповненні консервативного лікування процедурою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

Аналіз та узагальнення результатів. Це заключний розділ роботи, де проведено узагальнення результатів дослідження, який логічно завершує дисертаційну роботу. В розділі сконцентровані основні, найбільш важливі, положення дисертації. Важливим результатом даної роботи є те, що здобувач переконливо показав переваги комплексної корекції насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться на листі очікування. Важливим результатом роботи є розроблений та запропонований до клінічного використання комплекс прийняття рішень, який дає змогу у кожного конкретного пацієнта визначити оптимальну, диференційовану тактику щодо покращення насосної функції серця у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. Висновки є логічним завершенням даної роботи, цілком відповідають поставленим завданням.

У цілому, під час опрацювання дисертації та проведення її аналізу, робота справила позитивне враження.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційного дослідження достатньо висвітлені в наукових виданнях. За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, з них 22 статті у провідних фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (в тому числі 11 - у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах), 1 - в іноземному виданні. Серед друкованих робіт є 8 тез та 3 патенти України на корисну модель.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

- Загальним зауваженням до дисертаційної роботи є надмірна структурованість, кількість пунктів та підпунктів.

- Розділ «Матеріал і методи дослідження» містить детальний опис окремих загальновідомих методів дослідження.
- Спостерігається повторення окремих даних у різних підрозділах.
- В роботі є незначні стилістичні помилки.

Зазначені зауваження не носять принципового характеру та не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

Оцінюючи загалом роботу позитивно, слід звернути увагу здобувача на деякі дискусійні питання:

1. Як за Вашими даними корекція насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності відображається на функції інших важливих органів та систем?

2. Чим обумовлений Ваш вибір стовбурових клітин саме пуповинної крові?

3. Як відомо, МРТ є загально визнаним методом для діагностики кардіоміопатій різного генезу. У вашій роботі мало уваги приділено цьому методу. Чим Ви можете це пояснити?

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Робота, безумовно, має практичне значення, як одне з перших комплексних ґрунтовних досліджень застосування «нетрансплантаційних» технологій в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. Представлена робота виводить проблему лікування цієї важкої категорії хворих на новий рівень. Основні положення дисертаційного дослідження доцільно впроваджувати в роботу кафедр і кардіохірургічних відділень лікувальних закладів та використовувати в навчальному процесі додипломних та післядипломних етапів освіти в медичних університетах та академіях. Результати дослідження можуть бути застосовані в сучасних протоколах лікування пацієнтів з даною патологією та будуть цікаві не лише хірургам, а й лікарям інших спеціальностей, що в своїй практиці стикаються з даною патологією.

11. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Габрієляна Артура Володимировича «Комплексна корекція насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця» містить теоретичне узагальнення та науково-практичне вирішення

проблеми підвищення ефективності комплексного лікування рефрактерної хронічної серцевої недостатності у хворих, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. Отримані результати розширюють уявлення про можливості мультидисциплінарного диференційованого лікування рефрактерної хронічної серцевої недостатності, сприяють поліпшенню якості діагностики і лікування даного контингенту хворих. Основні положення і результати дисертаційної роботи достатньо апробовані та висвітлені в наукових виданнях.

Зміст дисертації у повний мірі відповідає спеціальності 14.01.08 – «трансплантологія та штучні органи».

Отже, дисертаційне дослідження Габрієляна А. В. за змістом, актуальністю, науковою новизною дослідження, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.08 – «трансплантологія та штучні органи».

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач відділу серцевої недостатності

ДУ Національний науковий центр "Інститут

кардіології імені академіка М. Д. Стражеска"

НАМН України



Л. Г. Воронков

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01

" ____ " _____ 2020 р.

Вчений секретар спецради Д 26.561.01

доктор медичних наук

О. С. Тивончук