

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Естріна Сергія Ігоровича на тему «Клітинна кардіоміопластика в комплексному лікуванні рефрактерної стенокардії (експериментально-клінічне дослідження)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи

1. Актуальність теми. Проблема ішемічної хвороби серця є найважливішою у двадцять першому столітті. Цей недуг є основною причиною непрацездатності населення світу. Він також є головною причиною летальності серед усіх серцево-судинних захворювань. Тому ефективне лікування цієї хвороби є важливою проблемою медицини. Як відомо, існує два традиційні напрямки у лікуванні ішемічної хвороби серця: хірургічний (пряма або непряма реваскуляризація) і медикаментозний. Останнє десятиліття стрімко розвивається також трансплантація серця при незворотньому зниженні систолічної функції лівого шлуночка, яке сягає крайнього ступеня. Можливості трансплантації серця значно обмежені недостатністю донорів, високим ризиком і вартістю. Клітинна терапія відкриває нові горизонти в наданні медичної допомоги таким хворим.

Серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця можна виділити достатньо велику групу з рефрактерною стенокардією. Ці хворі зазвичай рефрактерні до оптимальної медикаментозної терапії та / або яким неможливо за тих чи інших причин виконати рекаскуляризацію (несприятлива анатомія коронарних артерій, багаторівневе ураження судин, відсутність дистального русла та ін.). Наявність важкої коморбідної патології з порушенням функцій життєвоважливих органів також може бути приводом для відмови у хірургічному посібнику. Проблема ефективного лікування цієї когорти пацієнтів досі не вирішена. Про це говорять спроби втілення в життя нових методів терапії. На практиці у таких хворих довготривалого ефекту від різноманітних методів лікування

зазвичай не отримують, тим паче, що частині з них в минулому вже було виконано один або декілька етапів реваскуляризації.

Рефрактерна стенокардія є частим і серйозним ускладненням ішемічної хвороби серця, що призводить до стійкої втрати працездатності, значного погіршення якості життя та значного скорочення тривалості життя. За даними літератури описані спроби лікування цього стану за допомогою альтернативних методик, як то лазерна тонелізація, ударно-хвильова терапія та ін. Перспективними напрямками бачиться генна та клітинна терапія. Клітинна терапія – це трансплантація стовбурових клітин в *locus morbi*, в надії, що вони трансформуються в бажаному напрямку і допоможуть відновити втрачену функцію організму. Останнім часом багато дослідників вивчали вплив лікування стовбуровими клітинами на перебіг різних форм ішемічної хвороби серця. Але при застосуванні цієї методики залишається багато питань: оптимальний вид клітин та їх кількість для введення, шлях введення трансплантату та кратність для отримання бажаного результату. Потребують вивчення також питання ефективності та безпеки процедури.

Враховуючи вищесказане, представлена робота є, безумовно, своєчасною і актуальною.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака НАМН України» на теми «Вивчення ролі трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин у регенерації міокарда щурів з експериментальним ушкодженням серця» (номер державної реєстрації 0105U002702), «Вивчення можливості клінічного застосування аутологічних стовбурових клітин для лікування хворих з рефрактерною стенокардією» номер державної реєстрації 0108U000565). Дисертант був відповідальним виконувачем останньої теми.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

В даній роботі вперше на підставі проведеного експерименту доведена ефективність введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин при гострому інфаркті міокарда. Продемонстровано процес стимуляції неоангіогенезу, що забезпечило збереження пула функціонуючих кардіоміоцитів та зменшення в подальшому зони постінфарктного рубця.

В клінічній фазі дослідження було доведено позитивний вплив трансендокардіального введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин на перебіг рефрактерної стенокардії. Застосування клітинної кардіоміопластики дозволило знизити функціональний клас стенокардії та хронічної серцевої недостатності, покращити показники гемодинаміки та якість життя цієї когорти пацієнтів. Позитивна динаміка клінічного статусу пацієнтів була підтверджена також результатами лабораторних досліджень, як то стабілізація антиоксидантної системи, зниженням рівня атидіуретичного гормону та ін.

Вперше було застосовано навігаційну систему NOGA XR для виявлення зон гібернованого міокарду, які були мішенню для стовбурових клітин. Це дозволило дуже прицільно вводити аутологічні мезенхімальні стовбурові клітини в *locus morbi* і оцінювати в динаміці локальну життєздатність та скоротливість на фоні клітинної терапії.

Вперше науково обгрунтована доцільність електромеханічного картування лівого шлуночка для суперселективної терапії аутологічними мезенхімальними стовбуровими клітинами.

Науково обгрунтована повторна трансплантація аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин при нівелюванні позитивного ефекту в подальшому.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

На підставі проведеного експериментального і клінічного дослідження автором доведена можливість застосування аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин для лікування хворих з рефрактерною

стенокардією. У дослідженні була теоретично обґрунтована і практично доведена ефективність і безпечність застосування клітинного трансплантату. Проведене дослідження дозволило розробити нову технологію надання допомоги хворим з рефрактерною стенокардією.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Одним із основних практичних надбань дисертаційної роботи стало застосування новітніх методів лікування пацієнтів з рефрактерною стенокардією. Це дало змогу покращити загальний стан цієї категорії хворих у строки до 12 місяців.

Практично доведено, що клітинна кардіоміопластика дозволила досягти покращення скорочувальної функції міокарду лівого шлуночка, зменшення проявів серцевої недостатності та збільшення шансів виживаності при тривалому проспективному спостереженні.

Практичним результатом роботи стала розроблена методика лікування рефрактерної стенокардії.

Трансплантація аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин може також використовуватись на етапі підготовки до аорто-вінцевого шунтування.

Електромеханічне картування лівого шлуночка може виконуватися з метою оптимізації клітинної кардіоміопластики.

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

Дисертація виконана на високому науковому і методичному рівні. В роботу включено аналіз результатів лікування 156 хворих з рефрактерною стенокардією. Дослідження проведено на достатньому клінічному матеріалі, з використанням сучасних методів клініко-лабораторного, інструментального, патоморфологічного дослідження. Матеріали, методи досліджень та статистичної обробки результатів, положення дисертації, які подані здобувачем, дозволяють судити про достатню міру

обґрунтованості та достовірності отриманих результатів. Усі наукові положення дисертаційного дослідження, висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані та обґрунтовані.

Узагальнюючі дані відповідають отриманому фактичному матеріалу, висновки логічно витікають з результатів власних досліджень, сформульовані лаконічно, вірно і в повній мірі відображають суть, наукову новизну, теоретичну та практичну значимість дисертаційної роботи.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях.

За матеріалами дисертації опубліковано 33 наукових праці, з них 22 статті у провідних фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (в тому числі 5 - у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах). Серед друкованих робіт є 8 тез та 2 патенти України на корисну модель.

Автореферат в повній мірі відображає основний зміст дисертації.

8. Зміст та оформлення роботи.

Дисертація викладена на 330 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 364 найменування: 155 кирилицею та 209 латиницею. У роботі представлено 53 таблиць та 86 рисунків.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому.

Перший розділ (огляд літератури) представлено як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних та іноземних джерел, переважно за останніх 5-10 років.

Написано грамотно, зі знанням справи. Відбір літературних джерел та їх критичний аналіз свідчить про професійний рівень та наукову зрілість автора. У розділі представлені різні точки зору на вирішення існуючої проблеми і особливу увагу автор приділив можливості застосування

стовбурових клітин у лікуванні хворих з рефрактерною стенокардією. В кінці даного розділу автор обґрунтовує необхідність проведення подальших досліджень по даній проблемі.

Другий розділ складається з двох традиційних підрозділів – матеріал, та методи дослідження. В розділі детально охарактеризовано експериментальний матеріал, представлені клінічні дані. Автором детально описані методи дослідження, які були застосовані (клінічні, біохімічні, інструментальні), а також методи статистичної обробки даних. Клінічний матеріал викладений чітко, етапи дослідження обґрунтовані коректно. Читається легко, викладено послідовно і логічно.

Результати власних досліджень викладені у наступних розділах дисертаційного дослідження.

Третій розділ присвячено експерименту. Досліджувались результати застосування мезенхімальних стовбурових клітин при експериментальному гострому інфаркті міокарда у щурів при різних способах їх введення. Дуже ретельно вивчався метаболізм міокарда, центральна гемодінаміка в різні строки від початку ішемії, патоморфологія і морфометрія міокарда лівого шлуночка щурів після застосування клітинної терапії. Доведено, що введення мезенхімальних аутологічних стовбурових клітин значно зменшує альтерацію міокарда шляхом ускорення неоангіогенезу, збільшує масу діючих кардіоміоцитів, зменшує зону постінфарктного рубця.

Розділ читається важко, перевантажений цифровою інформацією. Містить деякі орфографічні та стилістичні неточності.

У четвертому розділі наведені безпосередні результати клінічної частини дослідження. Проведено динамічну оцінку ефективності трансплантації аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин. Метою даного етапу дослідження було вивчення функціональних та лабораторних особливостей перебігу хвороби після клітинної кардіоміопластики у посттрансплантаційному періоді (строк до 6 місяців).

Переконливо доведено, що трансплантація аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин призводила до поліпшення показників центральної гемодинаміки, підвищення толерантності до фізичного навантаження, покращення показників метаболізму міокарда.

Розділ читається з цікавістю, містить важливі для практичної медицини дані.

П'ятий розділ присвячено результатам лікування пацієнтів з рефрактерною стенокардією в залежності від способу введення клітин.

Метою даного розділу було проведення аналізу ефективності та безпеки трансплантації мезенхімальних аутологічних стовбурових клітин при різних способах введення трансплантату: внутрішньовенний, інтракоронарний та трансендокардіальний.

Для оцінки ефективності кардіоміопластики використовували навігаційну систему NOGA XR, за допомогою якої визначали зони гібернованого міокарда і їх зміни в динаміці після клітинної кардіоміопластики. Досліджувались також функціональні показники, лабораторні дані. Доведено переваги трансендокардіального метода доставки трансплантата, як найбільш оптимального. Але, враховуючи технічні складнощі з ним пов'язані, треба брати до уваги і внутрішньовенний шлях введення, як доволі ефективний та який до того ж може застосовуватись у кардіологічних стаціонарах.

Процедура трансплантації мезенхімальних аутологічних стовбурових клітин хворими переносилась добре. Відмічено поодинокі ускладнення при інтракоронарному способі введення.

Розділ добре ілюстрований. Зауважень не містить.

У шостому розділі проведено оцінку віддалених результатів клітинної кардіоміопластики (строк 3-5 років). У розділі проаналізовано перебіг рефрактерної стенокардії, та серцевої недостатності у віддалені строки після введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин. Позитивний клінічний ефект утримувався протягом 12 місяців з

поступовим його зменшенням до 36 місяця. При контрольному картуванні лівого шлуночка в віддаленому періоді клінічна картина захворювання, дані інструментального обстеження, лабораторні показники корелювали з результатами катетерного картування лівого шлуночка. У порівнянні з даними картування через 3, 6, 12 місяців після введення трансплантату, було отримано результати, які були співставимі з вихідними, отриманими до трансплантації. У деяких пацієнтів навіть відмічено деяке погіршення у вигляді формування рубця в зоні гібернованого міокарда.

У розділі доведено доцільність повторної трансплантації аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин у віддаленому періоді.

Зауважень до цього розділу немає.

В аналізі та узагальненні отриманих результатів здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень.

В експериментальній частині дослідження показана можливість застосування клітинної терапії для лікування ішемії міокарда. Клінічна частина є логічним продовженням експерименту і в ній доведена ефективність застосування аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин в комплексному лікуванні рефрактерної стенокардії. Кращі результати були отримані в групі з трансендокардіальним методом введення клітинного матеріалу. Значне поліпшення також відзначалося в групі з внутрішньовенним способом введення, що може бути важливим для практичної медицини.

Завершують роботу висновки й практичні рекомендації, які у повній мірі відповідають поставленій меті і задачам роботи і логічно випливають з проведених досліджень. Здобувач ґрунтовно підводить підсумок проведених досліджень.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Дисертаційна робота не має принципових вад, але вважаю за доцільне вказати на деякі недоліки, які в цілому не впливають на цінність останньої.

В роботі зустрічаються деякі невдалі вислови та речення. Звертає на себе увагу об'ємність роботи. Розділи власних досліджень починаються з деталізованого вступу, але в цьому немає потреби, тому що подібний матеріал представлений в огляді літератури. Список літератури складений у відповідності за вимогами, але зустрічаються окремі застарілі наукові праці.

Проте наведені зауваження не носять принципового характеру і не знижують високу наукову і практичну цінність роботи.

У порядку дискусії до дисертанта виникли такі питання:

1. Де брати клітини для повторної трансплантації?
2. Яка доля пацієнтів з групи порівняння, яким не вводився клітинний трансплантат?

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Напрацьовані способи клітинної кардіоміопластики у хворих рефрактерною стенокардією можуть бути застосовані у роботі кардіохірургічних і кардіологічних стаціонарів країни. Результати дослідження можуть бути використані для підготовки лікарських кадрів у вищих медичних навчальних закладах.

11. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Естріна С. І. «Клітинна кардіоміопластика в комплексному лікуванні рефрактерної стенокардії (експериментально-клінічне дослідження)» є завершеною працею, яка містить теоретичне узагальнення та науково-практичне вирішення проблеми підвищення ефективності лікування хворих з рефрактерною стенокардією. У роботі отримані нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати, які в сукупності можуть представляти інтерес для сучасної медичної науки. Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи. Основні положення і результати

дисертаційного дослідження достатньо апробовані та висвітлені в наукових виданнях.

За своєю актуальністю, змістом, науковою новизною, адекватністю застосованих методів дослідження, теоретичним та практичним значенням дисертаційне дослідження Естріна С. І. відповідає вимогам п.10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор, як компетентний фахівець, заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи.

Офіційний опонент

доктор медичних наук,

заступник директора ДУ "Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова" НАМН України



К. В. Руденко

*Підпис д.мед.н. Руденка К.В.
прем'єр секретар, д.мед.н.*

О.В.Рибалова