

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Якушева Андрія Володимировича «Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування рефрактерної форми серцевої недостатності», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 при ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи

1. Актуальність обраної теми дисертації.

На сьогодні одну з основних проблем системи охорони здоров'я становлять захворювання серцево-судинної системи. Більшість цих захворювань призводить до розвитку серцевої недостатності. Відповідно до даних популяційних досліджень, поширеність серцевої недостатності серед населення розвинених країн сягає 2 % (A. Mosterd).

Серцева недостатність спричинює значний рівень госпіталізації пацієнтів, їх інвалідизації та смертності. Крім того, серцева недостатність суттєво обмежує якість життя хворих, що для деяких з них є більш важливим за тривалість життя (S. Dev).

Тільки консервативна терапія може на деякий час стримати розвиток серцевої недостатності, проте радикальним вирішенням проблеми серцевої недостатності залишається трансплантація серця. Незважаючи на щорічне збільшення кількості потенційних реципієнтів, кількість трансплантацій серця, що проводяться в західних країнах, залишається на відносно сталому рівні і повністю не задовольняє потребу пацієнтів через ряд обмежень. Тому триває постійний пошук альтернативних методів лікування серцевої недостатності, які б дозволили подовжити термін життя пацієнтів та збільшити можливий час очікування донорського серця.

Одним з таких методів є трансплантація стовбурових клітин, отриманих з нового та перспективного джерела – пуповинної крові. Стівбурові клітини пуповинної крові вже показали свою ефективність в експериментальних дослідженнях (Т.М. Доманський, 2014 р.). Тому дослідження застосування стовбурових клітин пуповинної крові в клінічній практиці, якому присвячена дисертаційна робота Якушева А.В., є вкрай необхідним та актуальним

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дана дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу трансплантації серця та кардіохірургії ДУ “Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова” НАМН України і є фрагментом теми: “Розробити та удосконалити методи корекції насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця”. Номер державної реєстрації 0113U006511.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

1. Вперше досліджено вплив трансплантованих мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на перебіг рефрактерної серцевої недостатності в комплексі її медикаментозного лікування.
2. Вперше досліджено вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на якість життя та прогнозований ризик смерті від серцево-судинних захворювань у хворих з рефрактерною серцевою недостатністю.
3. Вперше вивчено зміну параметрів гемодинаміки у реципієнтів мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові та показано

значний позитивний вплив трансплантованих клітин на відновлення скоротливої здатності міокарду лівого шлуночка.

4. Вперше виявлений виражений протизапальний вплив трансплантованих моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові, що співпадав в часі з покращенням скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка.
5. Вперше досліджена та продемонстрована безпечність застосування моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в клінічній практиці з огляду на можливість проаритмогенного впливу, прискорення прогресування ішемічної хвороби серця та активації персистоючої вірусної інфекції.

Новизна проведених досліджень та отриманих результатів відображена у відповідних пріоритетних наукових публікаціях та патенті України на корисну модель.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення роботи полягає у тому, що в ході дослідження було продемонстровано виражений протизапальний ефект трансплантованих моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові, який став підґрунтям для покращення скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка та стриманні прогресування серцевої недостатності. Виявлений вплив може розширити уявлення про механізм дії стовбурових клітин пуповинної крові при серцевій недостатності в комплексі її медикаментозного лікування. Також в роботі було показано зміни імунологічних показників реципієнтів стовбурових клітин пуповинної крові, що може бути актуальним доповненням в розумінні взаємодії трансплантованих клітин з імунною системою реципієнтів.

5. Практичне значення результатів дослідження.

В даній роботі продемонстровано значний позитивний вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на перебіг серцевої недостатності, який полягав у стриманні прогресування симптомів, збільшенні толерантності хворих до фізичного навантаження, відновленні якості життя та покращенні прогнозу перебігу захворювання. Зазначені покращення були обумовлені частковим відновленням зниженої скоротливої здатності міокарду лівого шлуночка після трансплантації стовбурових клітин. Продемонстрований позитивний вплив стовбурових клітин пуповинної крові може використовуватись з метою подовження тривалості життя хворих на листі очікування трансплантації серця та покращення якості їх життя. Крім того, в роботі було показано безпечність трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові з огляду на можливість виникнення таких типових для деяких інших типів стовбурових клітин ускладнень та побічних явищ як проаритмогенний вплив, прискорення прогресування ішемічної хвороби серця та активація персистуючої вірусної інфекції. Дисертаційна робота дозволяє розширити можливості в лікуванні рефрактерної серцевої недостатності зі зниженою скоротливою здатністю міокарда. Результати роботи впроваджені в ряді науково-дослідних та лікувальних установ НАМН та МОЗ України.

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

В роботі для обробки результатів дослідження використані сучасні кількісні методи оцінки показників з застосуванням сучасних методів статистичної обробки даних, що забезпечило високу вірогідність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи чітко обґрунтовані, висновки, що ґрунтуються на результатах проведеного наукового дослідження, відповідають поставленим завданням.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Матеріали дисертації в повному обсязі викладено в 35 роботах, з них 14 робіт опубліковано у фахових виданнях, рекомендованих МОН України. Отримано патент України на корисну модель. Автореферат дисертації за структурою і змістом цілком відповідає текстові дисертації. Основні положення дисертаційної роботи в ньому викладені чітко та послідовно.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Дисертаційна робота написана за класичним типом і складається зі вступу, огляду літератури, клінічного матеріалу і методів дослідження, власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку використаних джерел літератури.

Дисертаційна робота написана за класичним типом і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, власних спостережень, аналізу та обговорення результатів, висновків, переліку використаних вітчизняних та іноземних джерел інформації.

Вступ написано стисло, з чітким викладенням актуальності обраної теми, її зв'язку з науковою тематикою відділу, мети, завдання, методів дослідження, наукової новизни, практичної її значимості.

Розділ 1. Огляд літератури. В даному розділі ретельно розглянуто сучасну проблематику хронічної серцевої недостатності. Наведені вичерпні дані про епідеміологію та природній перебіг хронічної серцевої недостатності при виключно медикаментозному лікуванні. З матеріалу,

викладеного автором, чітко зрозуміло, що існуючі на сьогоднішній день методи лікування хронічної серцевої недостатності повністю не вирішують цю проблему, а радикальний метод – трансплантація серця – є майже недоступною. Зазначене обумовило пошук альтернативних методів лікування серцевої недостатності, одним з яких є трансплантація стовбурових клітин. В даному розділі автором вичерпно надана характеристика багатьох типів стовбурових клітин і показано, що кожен з типів стовбурових клітин на ряду із перевагами має свої недоліки і поки не існує ідеального типу стовбурових клітин, який б задовольняв всі клінічні вимоги. Нещодавно було запропоновано новий перспективний тип стовбурових клітин – стовбурові клітини пуповинної крові, проте даних стосовно клінічного використання залишається недостатньо і є ряд відкритих питань, дослідженню яких автор і присвятив свою дисертаційну роботу. Матеріал викладено просто та зрозуміло.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження. У розділі вичерпно представлено відомості про основну групу пацієнтів та групу порівняння. Висвітлено критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження а також детально описано методику проведення трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Також вказано перелік обстежень, які використовувалися в ході дисертаційної роботи, описано використану апаратуру та методику статистичного аналізу. Зауважень до розділу немає.

Розділ 3. Власні спостереження. Даний розділ присвячено опису змін у хворих після проведення трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Автором було показано суттєвий позитивний вплив трансплантованих стовбурових клітин на знижену скоротливу здатність міокарда лівого шлуночка. Часткове відновлення скоротливої здатності міокарда призвело до зниження проявів серцевої недостатності, підвищення

толерантності до фізичного навантаження та суттєвого покращення якості життя хворих. Також автором було показано покращення прогнозу перебігу серцевої недостатності після трансплантації стовбурових клітин. В даному розділі також описано перебіг серцевої недостатності в групі порівнянні при виключно медикаментозному лікуванні; в даній групі пацієнтів скоротлива здатність міокарду поступово знижувалась з плином часу, що обумовлювало наростання проявів серцевої недостатності. Важливим позитивним аспектом даного розділу є аналіз незадовільних результатів трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові, який став підставою для формування протипоказань до даної методики. Ще одним актуальним аспектом, який потребує відзнаки, є ретельний аналіз безпечності трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові для реципієнтів; автор детально дослідив можливість розвитку найтипівіших ускладнень клітинної терапії.

Розділ 4. аналіз та обговорення результатів. Даний розділ є ключовим і містить ретельний аналіз отриманих результатів. В даному розділі автор стисло та чітко виклав основні положення, отримані в результаті роботи, на основі статистичних даних, які свідчать про високу ефективність трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. Матеріал викладено на високому науковому рівні.

Основні положення дисертаційної роботи чітко обґрунтовані, висновки ґрунтуються на результатах проведеного наукового дослідження, відповідають поставленим завданням.

Зауваження по змісту дисертації. Принципових зауважень по роботі немає. Необхідно звернути увагу на те, що в дисертаційній роботі мають місце окремі стилістичні та орфографічні неточності. Але вище означені зауваження в жодній мірі не знижують ні наукової ні практичної цінності роботи.

В процесі аналізу роботи виникли наступні запитання до дисертанта :

1. Який, на Вашу думку, механізм впливу стовбурових клітин на міокард?
2. Як Ви вважаєте, як часто і чи доцільно повторювати введення стовбурових клітин?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись в клінічній практиці з метою відновлення зниженої скоротливої здатності міокарду у хворих з рефрактерною серцевою недостатністю. Особливий практичний інтерес викликає можливість подовження часу очікування донорського органу у хворих на листі очікування трансплантації серця та можливість покращення якості їх життя за допомогою трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування рефрактерної серцевої недостатності.

10. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Якушева Андрія Володимировича «Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування рефрактерної форми серцевої недостатності» є закінченою самостійною працею, яка за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням та об'ємом проведеного дослідження дає можливість вирішити актуальне наукове завдання – покращити результати лікування хворих з рефрактерною формою серцевої недостатності.

Дисертація за актуальністю, обсягом досліджень, одержаним результатами, практичній значимості та новизні цілком відповідає вимогам

щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи.

Офіційний опонент
завідувач кафедри оперативної хірургії
та топографічної анатомії НМУ імені
О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук професор

В. А. Черняк
Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
26 " 12 20 16

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01
" _____ " _____ 201 р.

Вчений секретар спецради Д 26.561.01
доктор медичних наук

О. С. Тивончук