

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України, член-кореспондента НАН України, ректора ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Никоненка Олександра Семеновича 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 офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи.

1. Актуальність теми дисертації.

Хронічна серцева недостатність є однією із складових причин смертності населення у світі. Показники смертності за цей же час у хворих із хронічною серцевою недостатністю I-II функціонального класу за НУНА становить 6-10%, зростаючи до 25-40% у хворих з тяжкою (IVФК). Трансплантація серця залишається радикальним та найбільш ефективним методом лікування, але у зв'язку з дефіцитом донорських органів, кількість трансплантацій серця за останнє десятиріччя остається сталою. Існуючі на теперішній час методи лікування хронічної серцевої недостатності, не вирішують повністю проблему, доцільно розробка низка питань: обсяг обстеження хворих на прогресуючу хронічну серцеву недостатність, діагностична цінність методів дослідження скоротливої функції міокарда, та вплив її на розвиток поліорганної дисфункції. Залишається суперечливим вибір тактики і методів відновлення внутрішньосерцевої гемодинаміки. Все це зумовлює доцільність детального вивчення даної проблеми. На теперішній час немає цілісного уявлення про методи корекції міокардіальної недостатності, профілактики розвитку поліорганної дисфункції, збереження організму принаймі протягом року до виконання трансплантації серця.

Все це визначило актуальність роботи і стало підставою для здійснення дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно плану науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» і є фрагментом фундаментальних 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). Тему дисертаційного дослідження затверджено на засіданні вченої ради ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» (протокол № 8 від 04.07.2014).

Здобувач на основі даних, отриманих при обстеженні хворих, вперше визначив ряд факторів, що впливають на ефективність лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю рефрактерною до медикаментозної терапії.

Мета і задачі дослідження.

Мета роботи відповідає темі дисертації та полягає у покращенні результатів лікування хворих на хронічну серцеву недостатність, які перебувають в листі очікування трансплантації серця, шляхом удосконалення існуючих та розробки нових методів корекції насосної функції серця, а завдання, що скеровані на її досягнення, є комплексними і пошукачем вирішені повністю.

3. Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що:

Вперше вивчені особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в залежності від етіології захворювання, виявлені клінічні та діагностичні особливості, характерні для різних форм кардіоміопатій.

Проведено дослідження основних причин розвитку хронічної серцевої недостатності – дилатаційної та ішемічної кардіоміопатій та визначено методи корекції насосної функції міокарду у хворих, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Вперше, клінічно доведено перспективність застосування трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові для лікування прогресуючої хронічної серцевої недостатності.

Вперше, при доповненні хірургічної ревазуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові виявлено, що через 12 місяців спостереження має місце вірогідне покращення якості життя на 75,0% порівняно з консервативною терапією, 53,7%

Вперше встановлено, що у хворих з ішемічною кардіоміопатією при доповненні хірургічної ревазуляризації трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові, через 6 місяців спостерігався приріст скорочувальної функції міокарду

Вперше верифіковано, що при трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові вірогідно покращуються параметри систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка, параметри повздовжньої, трансмуральної та циркулярної деформації, на відміну від консервативної терапії та процедури вентрикулопластики.

Вперше, при комплексній терапії дилатаційної кардіоміопатії із застосуванням трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, отримано вірогідне зменшення проявів серцевої недостатності, покращення показника якості життя

4. Теоретичне значення одержаних результатів полягає в теорії обґрунтування заходів збереження організму, комплексної корекції насосної функції серця у пацієнтів на прогресуючу хронічну серцеву недостатність, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

5. Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що:

- розроблений комплекс стабілізації та відновлення насосної функції міокарду у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця, дозволяє покращити стан хворих, зберегти життєдіяльність організму принаймні терміном більше року, а, у окремій категорії, надовго відтермінувати трансплантацію серця;
- при неефективності медикаментозного лікування пацієнтів на ішемічну кардіоміопатію слід хірургічну реваскуляризацію доповнити трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові;
- при неефективності консервативного лікування дилатаційної кардіоміопатії можливе проведення трансплантації стовбурових клітин;
- вентрикулопластику слід проводити лише за умови корекції внутрішньосерцевої гемодинаміки.
- розроблена діагностика для верифікації дилатаційної кардіоміопатії є співвідношення кільце/передня стулка в діастолу, розширення мітрального кільця в діастолу та скоротливість у систолу.

Впровадження результатів дослідження здійснено:

На галузевому рівні:

- Матеріали дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі хірургії та трансплантології НМАПО імені П.Л. Шупика.

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

Усі 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, 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.

Дисертаційна наукова робота відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

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.

Автореферат дисертації оформлений згідно вимог ДАК України, із чіткими, логічно і послідовно викладеними основними положеннями, результатами дослідження, висновками та практичними рекомендаціями.

За змістом автореферат повністю відповідає основним положенням дисертації.

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

Рукопис дисертаційної роботи має класичну структуру. Текст викладено українською мовою на 455 сторінках комп'ютерного тексту і складається із анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, семи розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження висновків, списку використаних джерел, додатків.

Основний текст містить 148 таблиць та 173 рисунків. Список цитованої літератури включає 304 посилань: 87 – кирилицею, 217 – латиницею.

Анотація.

Усі розділи власних досліджень викладені у чіткій послідовності відповідно меті та завданням дисертаційного дослідження, кожний наступний етап логічно впливає із попереднього.

Зауважень не містить.

Зміст.

Відображає план викладення дисертаційного дослідження.

Вступ.

Відображає актуальність обраної теми, в ньому зазначено зв'язок дисертації із науково-дослідною роботою плану науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України». Сформульовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет та описано методи дослідження, викладено наукову новизну і практичну значимість результатів роботи, наведено дані щодо особистого внеску здобувача, висвітлення отриманих результатів у наукових публікаціях та у матеріалах наукових форумів.

Мета дослідження. Покращення результатів лікування хворих на прогресуючу хронічну серцеву недостатність, які перебувають в листі очікування трансплантації серця, шляхом удосконалення існуючих та розробки нових методів корекції насосної функції серця.

Розділ 1. Проблема серцевої недостатності та підходи до її лікування.

(огляд літератури).

Розділ подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел.

Огляд літератури викладено детально, логічно та послідовно. У повній мірі розкрито сучасні уявлення щодо механізмів розвитку та принципів лікування прогресуючої серцевої недостатності. Особливу увагу автор приділив аналізу сучасної наукової літератури щодо новітніх напрямків комплексного лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Зауваження: Розділ об'ємний. Міг би бути скорочений.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.

У розділі описані матеріали, методи і об'єкт дослідження. Отримані результати базуються на спостереженні 166 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної або дилатаційної кардіоміопатії, що перебували в листі очікування трансплантації серця. Всіх досліджуваних хворих було розподілено на групи згідно конкретної мети, задач, а також напрямку та етапів дослідження. Ґрунтовно описані клінічні, біохімічні, та інструментальні методики, а також методи статистичного аналізу. Суттєвий об'єм цього розділу присвячений детальній клінічній характеристиці обстежених хворих, він містить ретельний опис анамнестичних даних, оцінку функціонального стану пацієнтів.

Розділ дещо перевантажений детальним описом методів дослідження.

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

Розділ структуровано двома підрозділами: характеристика вихідного стану пацієнтів з кардіоміопатією ішемічного генезу: функціональні, біохімічні, імунологічні, ехокардіографічні, коронарорентрикулографічні параметри та їх діагностична цінність для клінічного прогнозу; особливості перебігу дилатаційної кардіоміопатії, значення біохімічних, імунологічних ехокардіографічних, коронарорентрикулографічних параметрів, їх діагностична цінність.

Важливим було б окреслити комплекс обстеження та критерії для подальшого внесення в лист очікування на трансплантацію серця та розробку стратегії і тактики лікування даного контингенту хворих у передтрансплантаційному періоді.

Розділ 4. Оцінка ефективності трансплантації клітин кордової крові в експерименті.

Розділ складається із двох підрозділів: ізопротеренол-індукована модель ураження міокарду, функціонально-морфологічні особливості та оцінка природнього перебігу моделі; безпека введення стовбурових клітин кордової крові в експерименті.

Дизайн розділу логічний, відповідає вимогам доказової медицини, послідовний. Експериментально доведено можливість використання стовбурових клітин кордової крові.

Викладено зі знанням справи. Читається легко. Представляє значний науковий та практичний інтерес.

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

Складається із двох підрозділів: характеристика та перебіг хірургічних втручань у пацієнтів з кардіоміопатією ішемічного генезу та безпосередні і віддалені результати традиційних та альтернативних методів лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. У розділі детально проаналізовано результати комплексного лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю, причиною якої є ішемічна кардіоміопатія. Аналізувався рівень IgM та IgG до збудників цитомегаловірусу, токсоплазми гондії, вірусу краснухи, Епштейн-Барр та простого герпесу типів 1 та 2. Важливим показником ефективності лікування виявився рівень proBNP.

Зауваження. Незважаючи на детальний аналіз новітніх методик лікування хронічної серцевої недостатності, сприйняття розділу затрудняє надмірна перевантаженість ілюстративним матеріалом.

Розділ 6. Результати лікування пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

Другою за частотою причиною розвитку важкої хронічної серцевої недостатності являється дилатаційна кардіоміопатія. Дисертантом проаналізовані результати хірургічного лікування та трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця. У розділі з високим рівнем доказовості вивчені безпосередні та віддалені результати хірургічного, медикаментозного лікування, включаючи застосування стовбурових клітин кордової крові.

Зауваження: Розділ перевантажений ілюстративним матеріалом. Підрозділ «Аналіз клінічних випадків ефективності застосування моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при ішемічній та дилатаційній кардіоміопатіях» слід було б розглянути у аналізі та узагальненні отриманих результатів.

Розділ 7. Створення прогностичної моделі та критерії відбору для лікування хворих з кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Розділ написано ґрунтовно переконливо. Однак, не слід акцентувати увагу суто на трансплантації клітин кордової крові. На мій погляд, питання більш широке.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів завершує дисертацію і являє собою сукупність й обговорення всіх даних, отриманих під час виконання дисертаційної роботи.

Зауважень немає.

Сформульовані висновки відповідають поставленим меті та завданням дослідження й у повній мірі висвітлюють результати, отримані під час виконання роботи. Практичні рекомендації написані чітко і містять важливі для практики хірургів відомості щодо показань, строків й умов застосування традиційних та інноваційних методів лікування хворих на рефрактерну хронічну серцеву недостатність, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

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

У цілому, за час опрацювання дисертації та проведення її аналізу, робота справила позитивне враження. Дисертація не має принципових зауважень, проте звертають на себе увагу деякі недоліки.

В роботі містяться невдалі вислови та фразеологічні звороти, незакінчені речення. Розділи дисертаційного дослідження перенасичені однотипними рисунками, що затрудняє сприйняття матеріалу розділу. Взагалі дисертаційне дослідження можна було б дещо скоротити, що не вплинуло б на її змістовність.

Вказані зауваження носять дискусійний характер та не впливають на наукову та практичну цінність дисертації.

Хотілося б в процесі дискусії отримати відповіді на такі питання:

1. Наскільки доцільно порівнювати хворих з операцією Батиста з групою де проводилась трансплантація стовбурових клітин?
2. Чи є наявність аритмії протипоказанням до клітинної терапії?
3. У вашому дослідженні коронарне шунтування проводилось без штучного кровообігу. Чи були у вас конверсії на штучний кровообіг та чи відрізнялись результати лікування та подальшого спостереження у цих хворих?

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Запропоновані в роботі інноваційні методи а також розроблена і апробована автором стратегія і тактика стабілізації та покращення насосної функції серця при хронічній серцевій недостатності у пацієнтів, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця, відкривають широкі можливості застосування результатів дисертації в хірургічній практиці.

Основні положення дисертаційного дослідження доцільно впроваджувати в роботу кафедр і хірургічних відділень лікувальних закладів та використовувати в навчальному процесі в медичних університетах та академіях.

11. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

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.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій забезпечено достатньою кількістю досліджень і клінічних спостережень, застосуванням комплексу сучасних та інформативних експериментальних, клінічних і лабораторних методів дослідження. Отримані результати розширюють уявлення про можливості диференційованого лікування рефрактерної хронічної серцевої недостатності, сприятимуть поліпшенню якості діагностики і хірургічного лікування даного контингенту хворих. Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи. Основні положення і результати дисертаційної роботи достатньо апробовані та висвітлені в наукових виданнях.

Таким чином, дисертаційне дослідження Габрієляна А.В. за змістом, новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам МОН України, що висуваються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи.

академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
ректор ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти МОЗ України»,
доктор медичних наук, професор

О. С. Никоненко

