

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, керівника регіонального центру кардіохірургії КП «ООКЛ», завідуючого кафедрою внутрішньої медицини №1 з курсом серцево-судинної патології Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України Карпенка Юрія Івановича на дисертаційну роботу Естріна Сергія Ігоровича «Клітинна кардіоміопластика в комплексному лікуванні рефрактерної стенокардії (експериментально-клінічне дослідження)», поданої до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи.

1. Актуальність теми дисертації.

Стенокардія вважається рефрактерною, коли симптоми коронарної недостатності не регресують на фоні оптимальної медикаментозної терапії та / або при неможливості реваскуляризації міокарда (коронарне шунтування / коронарні інтервенції) з причин несприятливої анатомії вінцевих судин, багаторівневого ураження артерій атеросклерозом, тяжкої дисфункції лівого шлуночка після вже виконаної реваскуляризації, важкої коморбідної патології. Розповсюдженість хронічної рефрактерної стенокардії є високою і складає у Європі від 30000 до 50000 пацієнтів за рік. Останні десятиліття велися пошуки і пропонувалися нові методи лікування, які не принесли бажаного результату, до того ж групи хворих, які були залучені, були невеликими і гетерогенними. На сьогоднішній день, окрім традиційних методів лікування (хірургічна реваскуляризація та медикаментозна терапія), застосовуються альтернативні, такі як лазерна реваскуляризація, посилена наружна контрпульсація, стимуляція спинного мозку, транскутанна електростимуляція нервів, грудна епідуральна анестезія, лівостороння симпатична денервація серця, генна терапія та клітинна терапія.

З початку 21-го століття пильна увага прикута до лікування стовбуровими клітинами. Аутотрансплантація стовбурових клітин стає на допомогу у боротьбі і з рефрактерною стенокардією. Проводяться чисельні експерименти на тваринах та клінічні випробування. Але ці дослідження включають незначну кількість хворих та залишають багато дискусійних питань: типи клітин для застосування, кількість останніх, кратність введення, способи доставки трансплантата. До того ж недостатньо вивчені питання

ефективності та безпечності такої терапії. Ці обставини пояснюють доцільність детального вивчення даної проблеми. Тому робота і здійснення дослідження є актуальними і своєчасними.

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 виконавцем останньої теми.

Здобувач на основі даних, отриманих при обстеженні хворих, вперше визначив ряд факторів, що впливають на ефективність лікування пацієнтів з рефрактерною стенокардією.

Мета і задачі дослідження.

Мета роботи відповідає темі дисертації та полягає у покращенні результатів лікування хворих на рефрактерну стенокардію. Шляхом удосконалення і розробки нових методів клітинної кардіоміопластики були обґрунтовано поліпшені результати лікування рефрактерної стенокардії. Завдання, що скеровані на досягнення мети дослідження, є комплексними і дисертантом вирішені повністю.

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

- На досить великому експериментальному матеріалі проведено дослідження основних патогенетичних і патоморфологічних змін у серцях щурів після змодельованого гострого інфаркту міокарда. Обґрунтовано та доведено ефективність введення мезенхімальних аутологічних стовбурових клітин для зменшення наслідків пошкодження серцевого м'яза внаслідок ішемії.
- Доведено ефект «хоумингу» при клітинній кардіоміопластиці.
- Експериментально доведено, що введення стовбурових клітин впливає на зменшення постінфарктного рубця, прискорює процес неоангіогенезу, збільшує кількість функціонуючих кардіоміоцитів.
- Встановлена залежність змін в серцях експериментальних тварин в залежності від способу введення стовбурових клітин.
- Запропоновано спосіб лікування рефрактерної стенокардії.

- Використана навігаційна система NOGA XR для дослідження зон гібернованого міокарда та введення у останні клітинного трансплантата у пацієнтів з рефрактерною стенокардією.
- Доведено безпечність клітинної кардіоміопластики аутологічними мезенхімальними стовбуровими клітинами у пацієнтів з рефрактерною стенокардією та ішемічною кардіоміопатією.

4. Теоретичне значення одержаних результатів полягає в доведенні безпечності та ефективності клітинної кардіоміопластики шляхом трансплантації аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин, що було продемонстровано в експериментальній та клінічній частинах дослідження.

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

- розроблена методика лікування рефрактерної стенокардії шляхом клітинної кардіоміопластики аутологічними мезенхімальними стовбуровими клітинами, яка дозволяє значно поліпшити перебіг стенокардії впродовж 1 року та покращати якість життя пацієнтів;
- клітинна кардіоміопластика аутологічними мезенхімальними стовбуровими клітинами може знайти широке застосування навіть в умовах кардіологічного стаціонару при внутрішньовенному способі введення трансплантату;
- при необхідності (при посиленні симптомів) можливе повторне застосування клітинної терапії в термін через 1 рік або пізніше;
- клітинну кардіопластику можливо використовувати на етапі підготовки до аорто-вінцевого шунтування у пацієнтів в вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка та полі-органною недостатністю для поліпшення результатів хірургічного лікування.

Впровадження результатів дослідження здійснено:

На галузевому рівні:

- Матеріали дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі хірургії ХМАПО та в клінічній практиці в ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМН України».

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Наукові положення, висновки та

рекомедації, 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 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 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. Зміст викладено українською мовою на 330 сторінках комп'ютерного тексту і складається із анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків. Основний текст містить 53 таблиці та 86 рисунків. Список цитованої літератури включає 364 посилання, з них 209 – латиницею.

Анотація.

Усі розділи власних досліджень викладені у чіткій послідовності відповідно меті та завданням дисертаційного дослідження, кожний наступний етап логічно впливає із попереднього. Експериментальна частина пов'язана з клінічною.

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 «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім.В.К.Гусака 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. Мета дисертаційного дослідження □ поліпшення безпосередніх і віддалених результатів лікування хворих на рефрактерну стенокардію шляхом застосування клітинної трансплантації на підставі вивчення патогенетичних механізмів впливу на міокард і показники метаболізму.

Розділ 1. Сучасні уявлення про рефрактерну стенокардію, методи її лікування і регенерація серця (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. В розділі багато цікавої інформації.

Зауваження: Розділ об'ємний.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.

У розділі докладно описано дизайн експериментального та клінічного досліджень, описані матеріали, методи і об'єкт дослідження. Отримані результати базуються на спостереженні 156 пацієнтів з рефрактерною стенокардією і в експерименті досліджувалися 120 щурів залежно від способу введення стовбурових клітин. 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 дуже ретельно описує всі методики експерименту і цим перевантажує увагу читача

Розділ 3. Експериментальне обґрунтування методики клітинної кардіоміопластики.

Розділ містить багато підрозділів, кожний з яких має дуже цікаву інформацію про зміни серця на тлі гострого експериментального інфаркту міокарда та після виконаної клітинної кардіоміопластики у щурів. Проаналізовано в динаміці вихідні параметри стану щурів (функціональні, біохімічні, ехокардіографічні) та їх зміну на фоні ішемії та клітинної терапії.

Зауваження. Розділ переобтяжений цифрами. Матеріал не запам'ятовується. Доцільно було б частково замінити таблиці на графіки.

Розділ 4. Безпосередні результати лікування хворих на рефрактерну стенокардію.

У четвертому розділі експериментальна частина логічно переходить до клінічної частини дослідження. Дуже детально наведені дані про показники центральної гемодинаміки, функціональний стан пацієнтів, у тому числі толерантність до фізичних навантажень, класи стенокардії, серцеву недостатність, яка супроводжує рефрактерну стенокардію. Досліджувався перебіг хвороби. Лабораторні та функціональні показники до та після клітинної трансплантації. У розділі вперше описано введення мезенхімальних аутологічних стовбурових клітин на етапі підготовки до операції аорто-вінцевого шунтування.

Структура розділу досить логічна, послідовна, відповідає вимогам доказової медицини. Представляє значний науковий та практичний інтерес.

Розділ 5. Порівняльний аналіз результатів різних способів введення аутологічних стромальних клітин в лікуванні хворих на рефрактерну стенокардію.

У цьому розділі автор відповідає на питання, яке є одним з краєкутних каменів клітинної терапії: яким способом доставляти клітини в *locus morbi*? Дизайн дослідження був сформований таким чином, що дозволив дати відповідь на це питання. Кращі результати були отримані при трансендокардіальному та внутрішньовенному способі введення клітинного трансплантату. Висновок було отримано в результаті ретельного аналізу множинних показників в динаміці. Поодинокі ускладнення було отримано при інтракоронарному введенні, що підтверджується літературними джерелами.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 6. Віддалені результати клітинної кардіоміопластики після трансендокардіального і внутрішньосудинного введенні стовбурових клітин. Дисертантом проаналізовано віддалені результати клітинної кардіоміопластики (3-5 років) у хворих на рефрактерну стенокардію. Введення аутологічних стовбурових клітин зменшувало функціональний клас стенокардії та ступінь серцевої недостатності, а також покращувало якість життя пацієнтів. Автором були отримані позитивні результати цього методу лікування, що може бути новим напрямком досліджень у сфері лікування ішемічної хвороби серця. Але позитивні результати були тимчасовими і утримувались впродовж 12 місяців, після чого вони нівелювалися, що потребувало у деяких пацієнтів повторного введення клітинного матеріалу. Повторні трансплантації стовбурових клітин при рефрактерній стенокардії та ішемічній кардіоміопатії потребують в подальшому ретельних досліджень.

Зауваження: Розділ переважаний ілюстративним матеріалом.

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 кардіохірургів і кардіологів відомості щодо показань, строків, способів введення, кількості аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин при виконанні клітинної кардіоміопластики

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

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. Розділи дисертаційного дослідження перенасичені таблицями і цифрами завдяки чому текст важко усвідомлюється, особливо розділ III.

Взагалі дисертаційне дослідження можна було б дещо скоротити (розділ перший та другий), 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. Чи ускладнювалась клітинна кардіопластика порушенням ритму серця?
2. Чи є наявність аритмії протипоказом до клітинної терапії?
3. Як Ви відбирали хворих у дослідження?

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Запропоновані в роботі новітні технології лікування, а також тактика комплексного лікування хворих на рефрактерну стенокардію і ішемічну хворобу серця за допомогою аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин є новим напрямком в медицині. Виконана робота дає можливість широко застосовувати результати дослідження у практиці кардіохірургів і кардіологів. Аутологічність клітин виключає деякі етичні проблеми при трансплантації та імунологічну несумісність.

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.

11. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Естріна Сергія Ігоровича «Клітинна кардіоміопластика в комплексному лікуванні рефрактерної стенокардії (експериментально-клінічне дослідження)» містить теоретичне узагальнення та науково-практичне вирішення проблеми підвищення ефективності комплексного лікування рефрактерної стенокардії.

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 можливість клітинної кардіоміопластики в лікуванні рефрактерної стенокардії, особливо ускладненою ішемічною дисфункцією лвого шлуночка. 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 Естріна С. І. 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.

Керівник регіонального центру кардіохірургії
КП «ООКЛ»,
завідуючий кафедрою
внутрішньої медицини №1 з курсом
серцево-судинної патології
Одеського національного медичного
Університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Ю.І.Карпенко

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01

“ ____ ” _____ 2021 р.

Вчений секретар спецради Д 26.561.01

доктор медичних наук

О.С.Тивончук

Підпис засвідчую та підтверджую .

Заступник генерального директора з кадрових питань Добрянська ЛМ

