

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Габрієляна Артура Володимировича на тему «Комплексна корекція насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.08 – трансплантологія та штучні органи

1. Актуальність теми. Хронічна серцева недостатність є найчастішим і серйозним ускладненням серцево-судинної системи, що призводить до стійкої втрати працездатності та значного погіршення якості життя та значного скорочення тривалості життя хворих. Частота виявлення хронічної серцевої недостатності за останніх 20 років зросла удвічі, що можна пояснити поліпшенням якості ранньої діагностики. Ризик смерті при початкових проявах хронічної серцевої недостатності становить 5 – 10%, при розгорнутій симптоматиці – 30-40%. П'ятирічна виживаність для всіх форм хронічної серцевої недостатності досягає 30% у чоловіків і 40% - жінок.

Досить складною проблемою є хронічна серцева недостатність рефрактерна до медикаментозної терапії. Існуючі методи хірургічного лікування (коронарне шунтування або стентування при ішемічній кардіоміопатії або редукційна вентрикулопластика при дилатаційної кардіоміопатії) не вирішують проблему відновлення ураженого міокарду. Найбільш радикальним хірургічним методом є трансплантація серця, але в зв'язку з низкою причин кількість трансплантацій у світі остається сталою. В останнє десятиріччя підвищену увагу приділяється клітинної терапії. За даними різних авторів застосування стовбурових клітин сприяє покращенню скорочувальної функції міокарда. Але найбільш ефективні джерела клітин, шляхи та методи введення, дози та кратність введення, можливість їх комбінації з іншими методами лікування, а також критерії оцінки ефективності їх застосування до тепер залишаються не вивченими.

При тому, однією з найбільш важливих проблем є визначення стратегії та тактики комплексного лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Тому, представлена робота є, безумовно, своєчасною і актуальною.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України» і є фрагментом комплексних 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 даній роботі уперше на підставі проведеного порівняльного аналізу основних чинників розвитку хронічної серцевої недостатності – ішемічної та дилатаційної кардіоміопатії, розроблені шляхи корекції насосної функції серця у пацієнтів які знаходяться в листі трансплантації серця.

На підставі вивчення етіологічних чинників розвитку хронічної серцевої недостатності розроблені нові і вдосконалені відомі методи покращення скоротливої функції лівого шлуночка хворих з кардіоміопатією, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця.

Застосування клітинної терапії - дозволило зменшити кількість інтра- та післяопераційних ускладнень та покращити якість життя цієї когорти пацієнтів. Обґрунтовані основні діагностичні критерії, від яких залежав вибір стратегії та тактики вибору оптимальної медичної технології.

Вперше встановлено, що у хворих з ішемічною кардіоміопатією доповнення хірургічної реваскуляризації трансплантацією стовбурових

клітин пуповинної крові дозволяє значно підвищити скорочувальну функцію лівого шлуночка, що проявляється достовірним приростом фракції викиду лівого шлуночка, ударного індексу, зменшенням кіцеводіастолічного та кінцевосістолічного об'ємів. Причому дана методика є найбільш ефективною в порівнянні з ізольованим шунтуванням, або стуентуванням коронарних артерій, або в порівнянні з медикаментозною терапією. Вперше встановлено, що відповідь на трансплантацію стовбурових клітин хворих з ішемічною кардіоміопатією неоднозначна, проведений кластерний аналіз дозволив виділити окремі підгрупи хворих та характеризувати їх як "добрі" та "задовільні" відповідачі. Вперше в вітчизняній кардіохірургії доведені незадовільні результати операції вентрикулапластики за Батистою у хворих з дилатаційною кардіоміопатією в віддаленому періоді, натомість переконливо доведено ефективність трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові.

Запропоновано оригінальний алгоритм діагностики та комплексної корекції насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця і визначено основні критерії вибору оптимальної медичної технології лікування.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

У представленій роботі виявлені особливості, характерні для той чи іншої і форми кардіоміопатії в залежності від етимології захворювання, визначені фактори, що впливають на ефективність лікування.

На підставі проведеного дослідження автором доведено можливість застосування стовбурових клітин пуповинної крові для лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. У дослідженні була теоретично обґрунтована і практично доведена ефективність і безпеку їх застосування.

Проведене дослідження дозволило розробити нову технологію надання допомоги цій важкій категорії хворих.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Одним із основних практичних надбань дисертаційної роботи стало застосування новітніх методів дослідження та лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. Це дало змогу покращити загальний стан пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю рефрактерною до медикаментозної терапії та зберегти життєздатність організму в терміни більше 12 місяців.

Практично доведено, що хірургічна реваскуляризація, яка доповнена трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові у хворих з ішемічною кардіоміопатією дозволила досягти покращення скорочувальної функції міокарду, знизити прояви серцевої недостатності та збільшити шанси виживаності при тривалому проспективному спостереженні.

Практичним результатом роботи стала розроблена методика покращення скорочувальної функції серця у хворих з дилатаційною кардіоміопатією за допомогою трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові, яка може бути застосована як самостійна процедура.

Доведено, що вентрикулопластика за Батистою має незадовільні результати по смертності та виживаності в термін спостереження більше 6 місяців, тому не може бути рекомендована для лікування хворих з дилатаційною кардіоміопатією.

Розроблена методика ЕХОКГ-дослідження з застосуванням методу спекл-трекінга дозволяє проводити ефективний та динамічний контроль скорочувальної функції лівого шлуночка, як глобальної так і секторальної, в той же час є більш доступною, дешевою та безпечною в порівнянні з радіологічними методами.

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

Дисертація виконана на високому і методичному рівні. У роботу включені аналіз результатів лікування 166 хворих з різними формами кардіоміопатій. 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 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 в повній мері відображає основний зміст дисертації.

8. Зміст та оформлення роботи

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.

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 5-7 років.

Написано грамотно, зі знанням справи. Відбір літературних джерел та їх критичний аналіз засвідчує про професійний рівень та наукову зрілість автора. У розділі представлені різні точки зору на вирішення існуючої проблеми, особливу увагу автор приділив можливості застосування стовбурових клітин у лікуванні хворих з рефрактерною хронічною серцевою недостатністю. У кінці даного розділу авто 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.

Результати власних досліджень викладені у наступних розділах дисертаційного дослідження.

Третій розділ присвячено клінічним особливостям перебігу кардіоміопатій у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця викладено зі знанням справи. У розділі розглядаються клінічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, ехокардіографічні, коронаровентрикулографічні особливості перебігу кардіоміопатій у хворих, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

З цією метою було обстежено 113 пацієнтів з ішемічною та 53 пацієнти з дилатаційною кардіоміопатією, що перебували на лікуванні у

відділі трансплантації та хірургії серця державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України.

Встановлено, що у віці пацієнтів до 40 років переважає розвиток дилатаційної кардіоміопатії а у віці від 40-60 років - ішемічної кардіоміопатії.

Виявлено особливості клінічного перебігу ішемічної та дилатаційної кардіоміопатії. Встановлені характерні ознаки для кожного з цих чинників хронічної серцевої недостатності. Читається легко. Містить деякі орфографічні та стилістичні неточності.

У четвертому розділі проведено оцінку ефективності трансплантації клітин кордової крові в експерименті. Метою даного етапу дослідження було вивчення функціональних та морфологічних особливостей перебігу змін ізопротеренол-індукованої моделі ураження міокарду, а також ефективність та безпечність застосування стовбурових клітин пуповинної крові для відновлення міокарду піддослідних тварин.

Переконливо доведено що трансплантація СКПК в експерименті призводить до підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення ознак порушення провідності та збудження в міокарді у піддослідних тварин, активації процесів регенерації зі зменшенням морфологічних змін після моделювання ізопротеренолового ураження.

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

П'ятий розділ присвячено результатам лікування пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, що перебувають в листі очікування трансплантації серця.

Метою даного розділу було проведення аналізу ефективності та безпеки трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові порівняно з хірургічною реваскуляризацією. Основними задачами стали оцінка та аналіз вірогідності клінічних подій в ранньому (до 7 діб) та пізньому (до 30 днів) післяопераційному періодах, зокрема таких проміжних точок як: потреба в інотропній підтримці більше 48 год., потреба у

внутрішньоаортальній балонній контрапульсації, вивчення частоти ниркової та дихальної недостатності, вірогідності виникнення порушень ритму та провідності серця, виникнення енцефалопатії, ранньої післяопераційної летальності.

Для оцінки ефективності хірургічної реваскуляризації та трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові було виконано проспективне клінічне дослідження у 93 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інституті.

Проведене дослідження доводить що найбільш несприятливий перебіг та вірогідність виникнення гострої лівошлуночкової недостатності, тривалістю інотропною та респіраторною підтримки, тривалістю знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії був у хворих, яким проводилось коронарне шунтування, натомість процедура трансплантації стовбурових клітин, за цими показниками, добре переносилась.

Розділ добре ілюстрований. Зауважень не містить.

У шостому розділі проведено оцінку біомаркерів, що характеризують перебіг серцевої недостатності, а також біомаркерів, які відображають ступінь імунологічної реактивності на трансплантацію у хворих з ДКМП.

Середній рівень proBNP в групах з ДКМП до лікування становив $1219,0 \pm 382,4$ пг/мл. Через 12 місяців після трансплантації було виявлено вірогідне зниження вмісту proBNP до $575,6$ ($293,0-718,0$) пг/мл.

В порівнянні з групами, де проводились вентрикулопластика та консервативне лікування, на фоні ТСКПК при ДКМП отримано більшу ефективність як за середніми показниками, так і за показниками абсолютної ефективності, де за критерій приймали зниження вмісту proBNP на 50,0% від вихідного. Клінічні приклади переконливі. Зауважень до цього розділу немає.

Сьомий розділ присвячений створенню прогностичної моделі та визначенню критеріїв відбору для лікування хворих з кардіоміопатією, які

знаходяться в листі очікування трансплантації серця. У розділі проведено детальний порівняльний аналіз результатів лікування хворих з ішемічною та дилатаційною кардіоміопатією, на підставі чого створено прогностичну модель та представлені критерії відбору для лікування даних хворих. Розроблений алгоритм дозволяє уніфікувати та, в той же час, максимально диференційовано підходити до вибору метода лікування кожного хворого.

Суттєвих зауважень розділ не містить.

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

Важливим досягненням є те, що, виходячи із запропонованих шляхів ведення пацієнтів з кардіоміопатіями, незалежно від етіології, слід дотримуватись запропонованих ключових моментів розроблених дисертантом. Комплексний підхід до корекції скоротливої функції лівого шлуночка – хірургічна реваскуляризація з трансплантацією стовбурових клітин пуповинної крові при ішемічній кардіоміопатії або трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові при дилатаційній кардіоміопатії сприяє вірогідному зниженню проявів хронічної серцевої недостатності, підвищенню скоротливої здатності міокарда, покращенню якості життя пацієнтів. Диференційований підхід є ефективним способом лікування хворих з рефрактерною серцевою недостатністю і може застосовуватися в якості містка до трансплантації серця.

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

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

Дисертація не має принципових вад, але вважаю за доцільне вказати на деякі недоліки дисертації, котрі в цілому не впливають на цінність роботи.

У 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. Як звісно, одним з частих ускладнень кардіоміопатий є мітральна недостатність, яка впливає на перебіг захворювання. Чому і Вашій роботі мало уваги приділено цьому питанню?

2. Чи потребували Ваші хворі повторного введення стовбурових клітин

3. Чи були у вашої практиці випадки, коли хворі після Вашого лікування були зняти з листа очікування?

10.Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Напрацьовані способи корекції насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю можуть бути застосовані в роботі кардіохірургічних стаціонарів країни. Результати дослідження можуть бути використані для підготовки лікарських кадрів у вищих медичних навчальних закладів.

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

Дисертаційна робота Габрієляна А.В. «Комплексна корекція насосної функції серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця» є завершеною працею, яка містить теоретичне узагальнення та науково-практичне вирішення проблеми підвищення ефективності лікування хворих з

рефрактерною хронічною серцевою недостатністю, які знаходяться в листі очікування трансплантації серця. У роботі отримані нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати, які в сукупності дуже важливі 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 Габрієляна А.В. 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

*Особистий підпис Руденка К. В.
засвідчую Хар. В. К. Алей Стомахаєв К.*

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