

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 сьогоднішній день захворювання серцево-судинної системи набули епідемічного масштабу. З кожним роком збільшується кількість хворих як з власне серцево-судинними захворюваннями так і з їх ускладненнями. Загрозливим та найпоширенішим ускладненням є серцева недостатність (за даними Koudstaal S., 2016, поширеність серцевої недостатності складає 1-2 % в популяції). Незважаючи на значний прогрес за останні десятиріччя в можливостях лікування основних захворювань серця, лікування серцевої недостатності лишається серйозною проблемою для системи охорони здоров'я. Так, в країнах Заходу, серцева недостатність стала основною причиною госпіталізацій та смертності населення (Hofmann U., 2013).

Більшість існуючих методів лікування важких форм серцевої недостатності носять паліативний характер, тоді як єдиний радикальний метод – трансплантація серця – є дуже обмеженим. За останнє десятиліття кількість операцій трансплантації серця не змінилась, незважаючи на збільшення кількості хворих з серцевою недостатністю (J Heart Lung Transplant. 2011 Oct; 30 (10): 1071-1132). Такий стан пов'язаний з дефіцитом донорів, а також з морально-етичними, організаційно-правовими та фінансовими питаннями. В зв'язку з цим останні роки активізувались

пошуки нових методів лікування даної категорії хворих. Одним з таких нових методів є трансплантація різних типів стовбурових клітин. Накопичений досвід клітинної терапії показав ефективність даного типу терапії, проте було виявлено і недоліки, характерні для кожного окремого типу стовбурових клітин, які проявлялись у побічних явищах та ускладненнях при застосуванні. В ході пошуку оптимального типу стовбурових клітин особливу увагу привернули стовбурові клітини пуповинної крові, які показали перспективність у застосуванні в експерименті. Проте даних відносно застосування стовбурових клітин пуповинної крові в клінічній практиці залишається недостатньо і тому дисертаційна робота Якушева А.В. є вкрай актуальною і необхідною.

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

Дана дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу трансплантації та хірургії серця 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 та проаналізовано зміни скоротливої здатності міокарда після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові у пацієнтів з серцевою недостатністю.
2. Вперше вивчено динаміку проявів серцевої недостатності та зміну якості життя у пацієнтів з серцевою недостатністю після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові.

3. Вперше досліджено вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові на стан факторів вродженого імунітету та стан запальних і протизапальних систем організму у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.
4. Вперше ретельно досліджена можливість розвитку специфічних ускладнень трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові та показана безпечність даного типу стовбурових клітин.
5. Вперше оцінено вплив трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин на прогноз перебігу серцевої недостатності; розроблено оригінальний алгоритм їх застосування, а також окреслено показання та протипоказання до трансплантації.

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 дана робота на підставі проведеного клінічного дослідження обґрунтовує доцільність використання клітинної терапії в клінічній практиці у пацієнтів з рефрактерною серцевою недостатністю. Дана робота демонструє ефективність використання мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при лікуванні серцевої недостатності з порушеною скоротливою функцією міокарда. Отримані дані про зміну стану запальних і протизапальних систем організму після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові можуть розширити уявлення про вплив стовбурових клітин при серцевій недостатності.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Дана науково-дослідна робота демонструє ефективність застосування моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові при рефрактерній серцевій недостатності, що проявляється у частковому відновленні зниженої скоротливої здатності міокарда, зменшенні клінічних проявів серцевої недостатності та покращенні прогнозу перебігу захворювання. Застосування клітинної трансплантації в комплексі медикаментозного лікування серцевої недостатності може подовжити термін життя цієї категорії хворих та покращити її якість. Таким чином, враховуючи безпеку даного типу стовбурових клітин, що було показано автором, клітинна терапія може використовуватись в тому числі і для подовження терміну очікування трансплантації серця.

Результати роботи впроваджені в ряді науково-дослідних 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 і висновків, сформульованих у дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи чітко обґрунтовані, висновки та практичні рекомендації 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

Робота викладена на 190 сторінках, з них власне текст займає 169 сторінок. Робота ілюстрована 30 таблицями та 22 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 206 посилань, в тому числі 21 – кирилицею, 185 – латиною, що займають 21 сторінку.

Дисертація написана літературною українською мовою та побудована за традиційною схемою: вступ, огляд літератури, розділ власних спостережень, розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки та перелік використаних джерел.

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

В огляді літератури, що містить 21 сторінку, досить повно описано можливості сучасної клітинної трансплантології при серцевій недостатності. Охарактеризовано основні типи стовбурових клітин, які застосовуються на практиці, їх переваги та недоліки. Значну увагу приділено аналізу наявних методів введення стовбурових клітин. Автором переконливо показана перспективність наряду клітинної терапії загалом та вказано на можливість використання більш оптимального для реципієнта типу стовбурових клітин – стовбурових клітин пуповинної крові.

Розділ матеріалів і методів дослідження написаний добре, чітко

висвітлено дизайн дослідження, наведено вичерпну характеристику досліджуваних груп хворих, описані основні методи дослідження, які використовувалися в роботі.

Розділ власних спостережень викладено на 76 сторінках. В розділі ґрунтовно описано зміни скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка як на інтегральному, так і на сегментарному рівнях після трансплантації мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові. В цьому ж розділі автором показано, що часткове відновлення скоротливої здатності міокарду призвело до стримання прогресування серцевої недостатності та покращення прогнозу захворювання у терміни спостереження до 9 місяців. Автор проаналізував та продемонстрував покращення якості життя хворих після клітинної трансплантації, що є дуже важливим у хворих с серцевою недостатністю, особливо тих, які знаходяться на листі очікування трансплантації серця. На особливу увагу заслуговує аналіз незадовільних результатів та аналіз безпеки використання стовбурових клітин пуповинної крові. В даних пунктах автор переконливо демонструє перевагу використання саме стовбурових клітин пуповинної крові над більшістю інших типів стовбурових клітин з огляду на аспекти безпеки для реципієнтів.

Розділ аналіз та узагальнення результатів роботи написано на 31 сторінці. В розділі проведено детальний аналіз та чітке узагальнення результатів дослідження; розділ логічно завершує дисертаційну роботу. В ньому сконцентровані основні, найбільш важливі, положення дисертації, наведено їх клінічне обґрунтування.

Висновки відображують основні результати дослідження і чітко відповідають поставленим завданням. Сформульовані правильно, конкретні та стислі.

Зміст автореферату та дисертації ідентичні.

Принципових зауважень та недоліків по роботі немає. Проте в результаті рецензування роботи виник ряд запитань:

1) Який механізм впливу трансплантованих стовбурових клітин на міокард?

2) В дисертаційній роботі описано серйозні ускладнення трансплантації деяких типів стовбурових клітин. Чи не переважає ризик виникнення ускладнень позитивний ефект клітинної трансплантації?

3) Чи не являються трансплантовані стовбурові клітини фактором ризику прогресування ішемічної хвороби серця?

4) Як швидко відмічається ефект від введення стовбурових клітин?

5) Чим зумовлено погіршення стану пацієнтів на 9 місяці спостереження?

Необхідно звернути увагу на те, що в дисертаційній роботі мають місце окремі стилістичні та термінологічні неточності. Але вище означені зауваження в жодній мірі не знижують наукової цінності роботи.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційного дослідження можуть використовуватись для покращення результатів лікування хворих з рефрактерною формою серцевої недостатності. Трансплантація мононуклеарних стовбурових клітин пуповинної крові показала свою ефективність та безпечність при клінічному використанні і може використовуватися в тому числі в якості «містка» до трансплантації серця.

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

Дисертаційна робота Якушева Андрія Володимировича «Трансплантація моноклеарних стовбурових клітин пуповинної крові в комплексі консервативного лікування рефрактерної форми серцевої недостатності» є закінченою самостійною працею, яка за актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, 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 результатом, 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
професор кафедри хірургії серця
та магістральних судин Національної
медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук професор



Р. М. Вітовський
Р. М. Вітовський
УЧЕНО-СЕКРЕТАР

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01
“ _____ ” _____ 2017 р.

Вчений секретар спецради Д 26.561.01
доктор медичних наук

О. С. Тивончук