

ОТЗЫВ

*официального оппонента на диссертацию Н. В. Сергиенко на тему
«Влияние клеточной терапии на течение хронической сердечной
недостаточности у больных ишемической болезнью сердца»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология*

Актуальность темы исследования

Несмотря на предпринимаемые меры по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) пока не имеет тенденции к снижению, а смертность остается достаточно высокой. В структуре данной патологии ведущие позиции занимает ХСН вследствие ишемической болезни сердца (ИБС). Среди больных ИБС особо тяжелый контингент представляют пациенты с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка, вероятность неблагоприятного прогноза у которых прогрессивно нарастает по мере снижения фракций выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). По данным различных исследователей 5-летняя выживаемость больных ИБС с ФВ ЛЖ ниже 35 %, которым проводили только медикаментозное лечение, колеблется от 4 до 25 %. Поиск способов восстановления кровотока в области ишемии, возникшей на фоне атеросклеротического поражения коронарных сосудов, и улучшения сократительной способности миокарда, в последнее время не ограничивается только кардиохирургическими вмешательствами. Развитие клеточной биологии и регенеративной медицины способствуют появлению новых направлений в их лечении.

Диссертационная работа Н. В. Сергиенко посвящена комплексному изучению влияния внутривенной клеточной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (аутоМСК) костного мозга на течение ХСН. Все вышесказанное подтверждает актуальность данного исследования и определяет его значимость для науки и практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа построена в традиционном стиле. Оформлена в виде специально подготовленной рукописи на 139 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована рисунками и таблицами. Библиографический указатель содержит 252 источника, из которых 123 – кириллицей и 129 – иностранных авторов. Последовательное, логическое изложение материала прослеживается во всей ее структуре. Цель исследования соответствует избранной теме, а сформулированные автором задачи полностью способствуют достижению этой цели. Выводы логично следуют из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Обзор литературы написан четко и лаконично, состоит из трех разделов: в первом - освещены аспекты эпидемиологии и патогенеза ХСН; второй - посвящен современным методам фармакотерапии данного синдрома; в третьем - представлены клинические возможности клеточной трансплантации на современном этапе. В целом обзор литературы дает полное представление о современном состоянии проблемы и свидетельствует о компетентности автора в изучаемом вопросе.

Во втором разделе рецензируемой диссертационной работы представлена клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании. В диссертационное исследование включено достаточное количество клинических наблюдений (60 пациентов) для получения достоверных результатов. Пациенты после включения в исследование были разделены на две сопоставимые группы. 1-ую группу составили 30 пациентов, которым проводилась внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга наряду с медикаментозной терапией. Пациенты 2-ой группы (30 человек) получали только медикаментозное лечение.

Степень обоснованности научных положений, представленных в диссертационной работе, обеспечена рядом убедительных клинических

исследований. В работе эффективно использованы существующие методы клинико-лабораторных, инструментально - функциональных исследований. Всем пациентам однократно на неделе 0 выполняли селективную коронаровентрикулографию с целью подтверждения значимого поражения коронарного русла. Также исходно и через 24 недели выполнялось нефлюороскопическое картирование ЛЖ с помощью системы NOGA XR. Инструментальное исследование, позволяющее объективно оценить динамику структурно - функционального состояния ССС пациентов, включало также эхокардиографию (Эхо-КГ), тредмил-тест, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, которые проводились на 0, 12 и 24 неделях исследования. Широко представлен спектр лабораторных исследований.

Данные собственных исследований автора представлены в третьем, четвертом и пятом разделе работы. Установлено, что улучшение гемодинамических параметров, регистрируемых при Эхо-КГ-исследовании, на фоне терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга, было более выраженным, чем при традиционном лечении. Так, в 1-ой группе к концу 12 недели наблюдения выявлено увеличение ($p=0,001$) показателя ФВ ЛЖ на 9,65 % в сравнении с исходным значением и составило $38,6 \pm 2,3$ %. К концу 24 недели также отмечено его увеличение ($p=0,01$) до $38,2 \pm 2,4$ % в сравнении с исходным состоянием ($35,2 \pm 2,5$ %). При этом во 2-ой группе отмечено достоверное снижение данного показателя к концу 24-ой недели до $35,0 \pm 1,2$ % в сравнении с его значением в конце 12-ой недели ($36,6 \pm 1,2$ % ($p=0,01$)) и в сравнении с исходным состоянием ($37,6 \pm 1,2$ % ($p<0,001$)). При электроанатомическом картировании сердца у пациентов 1-ой группы отмечено улучшение показателей электромеханической активности миокарда ЛЖ, однако, в сравнении с показателями пациентов 2-ой группы, данные изменения были недостоверны.

Исследование показало, что включение в традиционную медикаментозную терапию ХСН внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга у больных ИБС обеспечивает статистически значимое снижение

уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и лактата сыворотки крови в сравнении с традиционной медикаментозной терапией. Так, к концу 12 недели наблюдения среднее значение показателя МНУП в 1-ой группе было статистически значимо ($p=0,002$) ниже, чем во 2-ой группе (311 ± 26 пкг/мл и 453 ± 34 пкг/мл соответственно). Аналогично, к концу 24 недели наблюдения среднее значение показателя МНУП в 1-ой группе было статистически значимо ($p<0,001$) ниже, чем во 2-ой группе (322 ± 44 пкг/мл и 486 ± 35 пкг/мл соответственно).

В исследовании также выявлено, что оба варианта проводимого лечения снижают активность симпатoadреналовой (САС) и ренин-альдостероновой систем (РАС). Однако, более значимое изменение показателей уровня альдостерона плазмы крови, активности ренина плазмы крови и экскреции норадреналина с мочой отмечается у пациентов 1-ой группы ($190,1\pm 5,2$ пкмоль/л, $6,2\pm 0,1$ (нг/моль)/ч, $648,1\pm 9,4$ нмоль в сутки соответственно).

Было показано, что внутривенная трансплантация аутоМСК костного мозга в комплексе с традиционным медикаментозным лечением позволяет улучшить качество жизни больных ИБС с ХСН, улучшает переносимость физических нагрузок, позволяет снизить ФК ХСН, что продемонстрировано динамикой данных Миннесотского опросника, увеличением дистанции при проведении теста шестиминутной ходьбы и результатами тредмил-теста.

Доказано, что внутривенное введение аутоМСК костного мозга является безопасной клинической процедурой и хорошо переносится пациентами.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования, правомерны, последовательно вытекают из содержания диссертации, обоснованы анализом и обобщением полученных собственных данных и являются логическим завершением работы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций является проведение научного анализа с использованием современных методов

исследования и статистической обработки. Необходимо отметить, что автором на защиту выдвинут ряд важных в теоретическом и практическом плане новых положений. В диссертационной работе Н. В. Сергиенко впервые проведен анализ клинической эффективности и безопасности внутривенной трансплантации аутоМСК костного мозга после их масштабирования в лечении ХСН у больных ИБС. Впервые проведен анализ изменения площади зон гибернации, выявленных методом электроанатомического картирования ЛЖ сердца, на навигационной системе NOGA XR.

В исследовании впервые оценена динамика показателей лабораторных маркеров сердечной недостаточности (МНУП, лактат плазмы крови) под влиянием терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутоМСК костного мозга у больных ИБС с ХСН, а также проанализировано влияние данного вида лечения на состояние САС и РАС.

Результатом исследования стала разработка и внедрение в клиническую практику методики лечения ХСН у больных ИБС внутривенной трансплантацией культуры аутоМСК костного мозга. Разработаны критерии отбора пациентов для проведения клеточной терапии аутоМСК костного мозга.

Материалы диссертационной работы используются в клинической практике Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака, а также внедрены в учебную программу Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Полнота опубликования исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 17 печатных работах, 11 из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Результаты исследования в полном объеме доложены на съездах сердечно-сосудистых хирургов Украины (Запорожье, 2010, Харьков, 2012) и I

Республиканском съезде врачей ДНР (Донецк, 2016), V конгрессе сердечно-сосудистых хирургов Украины и Польши «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии» (Ужгород, 2013), а также ряде научно-практических конференций.

Автореферат соответствует диссертации, отражает основные положения рецензируемой работы.

Замечания

Имеются несколько замечаний, не имеющих принципиального характера:

1. Учитывая клиническую направленность работы, хотелось бы видеть в тексте диссертации больше клинических примеров, подтверждающих результаты обследования и лечения больных.

2. В работе имеются технические и стилистические неточности, на что указано диссертанту.

По существу, заявленной диссертантом специальности 14.01.05 – кардиология, вопросов и замечаний нет. Работа в целом оценивается положительно.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. В какие сроки после острого инфаркта миокарда, по Вашему мнению, следует прибегнуть к трансплантации стволовых клеток при отсутствии возможности реваскуляризации миокарда?

2. Как Вы обоснуете преимущества внутривенного способа трансплантации стволовых клеток?

3. Какие на Ваш взгляд существуют ограничения и осложнения в долгосрочной перспективе трансплантации стволовых клеток и целесообразно ли, на Ваш взгляд, создание банков стволовых клеток?

Заключение

Диссертация Натальи Владимировны Сергиенко на тему «Влияние клеточной терапии на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца» посвящена актуальной проблеме современной кардиологии и представляет собой завершённую научно-

исследовательскую работу. По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для практической и теоретической кардиологии представленная диссертация полностью соответствует п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Официальный оппонент:

Начальник оперативно-медицинского отдела
Департамента государственной военизированной
горноспасательной службы
Министерства по делам гражданской обороны,
чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий
стихийных бедствий Донецкой Народной Республики,
доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник

В. В. Черкесов

Данные об авторе отзыва: Черкесов Владимир Владимирович, начальник оперативно-медицинского отдела Департамента государственной военизированной горноспасательной службы Министерства по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий Донецкой Народной Республики, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник.

Адрес: Донецкая Народная Республика, 283048, г. Донецк, ул Артема, 157,
Тел.(062)311-40-19, e-mail: gvgss.dn@mail.dnmchs

Черкесов В.В. согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись Черкесова Владимира Владимировича заверяю.

Директор Департамента

ГВГСС МЧС ДНР



С.А. Коробкин