

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Сергиенко Натальи Владимировны 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

Диссертационная работа Н.В. Сергиенко посвящена изучению влияния терапии с использованием клеточных технологий на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Актуальность данного исследования определяется растущей распространенностью и неблагоприятным прогнозом хронической сердечной недостаточности. Достижения медикаментозной терапии и совершенствование хирургических методов лечения хронической сердечной недостаточности до настоящего времени не позволяют существенно улучшить качество и продолжительность жизни больных хронической сердечной недостаточностью, поэтому разработка и внедрение в клиническую практику инновационных методов лечения данной патологии представляется приоритетной задачей современной кардиологии.

Одним из развивающихся направлений в этой области рассматривается клеточная терапия как дополнение к традиционному медикаментозному лечению при различных заболеваниях сердца, сопровождающихся развитием сердечной недостаточности, в том числе у больных, перенесших инфаркт миокарда. Несмотря на проведение ряда исследований, изучающих эффективность клеточной трансплантации в

кардиологии, нерешенными остаются вопросы выбора клеточного материала, количества, способа и периодичности введения клеточного субстрата. И с этой точки зрения диссертационное исследование Н.В. Сергиенко представляет безусловный интерес и является актуальной, приоритетной и современной.

Научная новизна и теоретическое значение полученных результатов

В диссертационной работе Н.В. Сергиенко впервые проведен анализ клинической эффективности и безопасности внутривенной инфузии аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга после их масштабирования в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. Так, продемонстрировано улучшение структурно-функциональных показателей сердца по данным доплер-эхокардиографии в результате применения клеточной терапии в комбинации с медикаментозным лечением.

Впервые проведен анализ динамики клинических проявлений заболевания в зависимости от изменений параметров зон гибернации, выявленных методом электроанатомического картирования левого желудочка с помощью навигационной системы NOGA XR.

В диссертационном исследовании Н.В. Сергиенко продемонстрировано, что под влиянием терапии, включающей внутривенную трансплантацию аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, у больных с хронической сердечной недостаточностью отмечается положительная динамика таких лабораторных показателей, как мозговой натрийуретический пептид, лактат плазмы крови. Показано, что проведение внутривенной инфузии аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга характеризовалось удовлетворительной переносимостью без появления нежелательных побочных эффектов.

Практическое значение диссертационной работы

В результате проведенного исследования автором получены новые важные данные, которые представляют научную ценность и имеют

практическое применение. Практическое значение работы состоит в том, что разработан и внедрён в клиническую практику новый метод лечения хронической сердечной недостаточности с использованием в качестве дополнения к медикаментозной терапии внутривенной инфузии культуры аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, а также разработаны критерии отбора пациентов для проведения такого рода лечения.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, а также в учебную программу кафедры общей практики, семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В основу обзора литературы положен анализ 252 научных работ, выполненных отечественными и зарубежными исследователями. Обзор написан хорошим литературным языком. В нем освещены эпидемиологические и патогенетические аспекты хронической сердечной недостаточности, современные методы медикаментозного лечения данного состояния, основные механизмы воздействия клеточного субстрата на миокард, клинические возможности и нерешенные проблемы клеточной трансплантации, клеточная терапия как перспективное направление в лечении ишемической кардиомиопатии.

Работа выполнена на достаточном клиническом материале: в исследование включены 60 больных с хронической сердечной недостаточностью, которым было проведено комплексное клиническое обследование.

Материалы и методы подробно изложены во второй главе диссертационной работы. Автором продуманы и разработаны дизайн исследования, критерии включения и исключения, также дана подробная характеристика исходного состояния обследованного контингента

больных, которая являлась отправной точкой для оценки эффективности лечения. В двух группах больных с хронической сердечной недостаточностью, страдающих ишемической болезнью сердца, проводилась сравнительная оценка эффективности комплексного лечения с использованием внутривенной инфузии аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (1-я группа) и традиционной медикаментозной терапии (2-я группа). Диссертантом достаточно подробно изложена методика забора костного мозга и подготовки клеточной культуры для проведения трансплантации, представлены характеристики клеточного материала. Комплексное клиническое и инструментальное обследование включало проведение доплер-эхокардиографии, коронаровентрикулографии, нагрузочного тестирования, холтеровского мониторирования ЭКГ, а также ряда лабораторных исследований, в том числе определения уровня мозгового натрийуретического пептида, лактата, норадреналина, активности ренина плазмы крови. Особого упоминания заслуживает электроанатомическое исследование сердца, которое позволило выявить зоны гибернации и оценить их динамику на фоне лечения. Контрольные исследования для оценки эффективности проводимой терапии проводились через 12 и 24 недели от начала лечения. Таким образом, используемый комплекс современных методик позволил автору с максимальной объективностью решить поставленные задачи.

Третья глава посвящена оценке изменений систолической функции левого желудочка и геометрии сердца на фоне традиционной медикаментозной терапии и терапии, с использованием внутривенной инфузии аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. Проведен также анализ динамики зон гибернации под влиянием обоих видов лечения.

В четвертой главе автором представлен анализ динамики уровня мозгового натрийуретического пептида и лактата плазмы крови, а также состояния симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем у пациентов, включенных в исследование.

Задачей пятой главы явилась оценка влияния обоих использованных в работе методов лечения на качество жизни больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. Изучены также вопросы безопасности и переносимости данного вида клеточной терапии в сравнении с традиционным лечением.

Учитывая репрезентативную выборку больных, использование современных, адекватных задачам работы методов исследования, применение разносторонних инструментов статистического анализа, обсуждение результатов на основе глубокого анализа данных литературы по изучаемой проблеме, следует считать результаты исследования достоверными, а сформулированные автором выводы и рекомендации обоснованными.

Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате

Диссертация является завершенным научным исследованием. Работа написана хорошим литературным языком по традиционному плану и содержит все необходимые формальные разделы. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, анализ и обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы.

Основные результаты диссертации представлены в 17 печатных работах, что является достаточным в определенных ВАК ДНР для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней. Результаты диссертационной работы автора хорошо известны специалистам, они апробированы на различных представительных, в том числе международных, научных форумах. Высокая научная эрудиция автора по исследуемой проблеме, а также его личный вклад в ее разработку сомнений не вызывает. Научные публикации по теме диссертации, вместе с авторефератом, в полном объеме освещают основные научные положения выполненной работы, выводы и

практические рекомендации. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям представленной диссертационной работы.

Недостатки диссертации в части содержания и оформления

Существенных замечаний по диссертационной работе нет.

Вместе с тем, несмотря на положительную оценку диссертации в целом, при знакомстве с работой возникли несколько замечаний и вопросов дискуссионного характера.

Представляется несколько неудачным использование формулировки "клеточная трансплантация", тогда как речь идёт о внутривенной инфузии клеточного материала.

Имеет место дублирование табличных данных и рисунков – табл. 3.4 и рис. 3.1, табл. 4.1 и рис. 4.1, табл. 4.2 и рис. 4.2, табл. 5.1 и рис. 5.1. Кроме того, повторяются табл. 2.8 и 4.1, табл. 2.9 и 4.2.

В первом выводе указано, что фракция выброса левого желудочка у больных, получавших клеточную терапию, улучшилась на 9,65%, тогда как в тексте диссертации эта цифра нигде не упоминается. Хотелось бы напомнить, что фракция выброса левого желудочка с исходных 35,2% увеличилась до 38,6% через 12 недель от начала лечения и до 38,2% через 24 недели. Различие здесь никак не 9,65%. Могу предположить, что данная цифра появилась как процент от относительного (уже процентного) показателя.

В третьем выводе имеет место ссылка на статистически незначимые изменения.

Вторая практическая рекомендация недостаточно обоснована, поскольку больные с тяжёлой сердечной недостаточностью IV функционального класса в исследование не включались.

Следует подчеркнуть, что указанные замечания в целом не являются принципиальными и не снижают научного и практического значения выполненной работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов.

1. Каким образом проводилась рандомизация пациентов?
2. С чем связано абсолютное преобладание мужчин среди включённых в исследование пациентов?
3. Что такое упоминаемая в работе "вольтажная характеристика миокарда левого желудочка"?
4. Хотелось бы уточнить, каким образом вводили клеточную культуру – объём, скорость введения, венозный доступ?
5. Почему при оценке структурно-функционального состояния сердца по данным доплер-эхокардиографии предпочтение отдано конечно-систолическому объёму? Полагаю, что другие показатели, тем более индексированные, имеют не меньшее значение.
6. Было бы интересно узнать, как на фоне лечения изменялись индексы локальной сократимости?
7. Уточните, пожалуйста, глубину и локализацию перенесенных ранее пациентами инфарктов миокарда.
8. Не кажется ли Вам, что на улучшение показателей качества жизни пациентов в значительной мере мог повлиять сам факт проведения клеточной терапии и манипуляций, с ней связанных?
9. Каким образом удалось избежать неблагоприятных побочных эффектов при проведении клеточной терапии? Известно, что внутривенное введение аутологичных клеточных и белковых материалов нередко сопровождается побочными реакциями.
10. Почему Вы решили, что для достижения клинического эффекта комбинированного лечения хронической сердечной недостаточности следует применять введение культуры аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга клеточностью именно 50 млн. – ведь другие клеточные объёмы не исследовались?
11. И наконец, имеются ли на Ваш взгляд, отличия в эффективности клеточной терапии в зависимости от пути введения – внутривенного, интракоронарного, интрамиокардиального?

Соответствие диссертации установленным требованиям

Диссертационное исследование Натальи Владимировны Сергиенко "Влияние клеточной терапии на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца" посвящена актуальной проблеме кардиологии и является самостоятельным законченным научным исследованием, которое содержит решение актуальной научной задачи - повышение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца путем включения в традиционную терапию внутривенной клеточной инфузии аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для современной кардиологии. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы.

Актуальность темы, высокий методический уровень проведенных исследований, научная новизна полученных результатов, теоретическое и практическое их значение позволяют сделать вывод о полном соответствии диссертационной работы Н.В. Сергиенко требованиям п.2.2 "Положения о присуждении ученых степеней" предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры внутренней медицины № 1

с курсом клинической фармакологии

Медицинской академии им. С.И. Георгиевского

ФГАОУ ВО "Крымский федеральный

университет им. В.И. Вернадского",

доктор медицинских наук, профессор



А.В. Легконогов

Горюнов Александровна А.В. завершено
Директор *Н.В. Иванова*

Адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 295051, Республика Крым, Россия

Телефон: +79788986003

E-mail: mtumaus@gmail.com; alex.legkonogov@yandex.ru

Легконогов А.В. согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

