

## ВІДГУК

офиційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри хірургії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Лекана Романа Йосиповича, на дисертаційну роботу Чорненької Єкатерини Миколаївни «Хіургічна аортальна вальвулопластика у новонароджених та немовлят з аортальним стенозом», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01 при ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хіургія.

**Актуальність обраної теми дисертації.** Вроджені вади серця (ВВС) складають 65–70% у структурі захворюваності дітей першого року життя. Вони посідають одне з перших місць серед аномалій людини і є основною причиною смерті дітей з вродженими аномаліями. За різними оцінками, частота вроджених вад серця після 2000 року становила від 4 до 10 на 1 000 народжених живими, що в 4 рази більше, ніж дефекти нервової трубки, та в 6 разів більше, ніж хромосомні аномалії. За даними Європейського реєстру вроджених вад розвитку (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins, EUROCAT), в період 2010–2014 рр. поширеність всіх ВВС становила 8,1, в т. ч. важких проявів – 2,2 на 1 000 живонароджених. Протягом першого місяця життя серед пацієнтів із ВВС при природному перебігу гине 70%. Вроджений аортальний стеноз складає 3–8% усіх ВВС. Захворюваність коливається в діапазоні від 0,04 до 0,38 на 1 000 живонароджених.

Виражений та критичний аортальний стеноз у немовлят та новонароджених є складною та невідкладною патологією. Такі пацієнти завжди мають важку симптоматику, вимагають негайного чи невідкладного втручання, та часто вимагають реоперацій у віддаленому періоді [Khalid, 2006; Pedra, 2004; Lofland, 2001]. Оптимальне ведення критичного аортального стенозу у новонароджених і немовлят залишається спірним питанням. На сьогодні не існує чіткого протоколу щодо визначення методу лікування для пацієнта з аортальним стенозом. Кожна клініка має свій підхід, який не має можливості бути порівняний з іншим підходом у рівноцінних групах пацієнтів. Це викликає односторонній погляд на проблему і неможливість її вирішення.

У зарубіжній літературі є невелика кількість робіт які намагаються порівняти більш чи менш рівноцінні групи пацієнтів, але, зазвичай це пацієнти різних клінік, тому відповіді на питання який метод краще для пацієнта досі отримано не було.

Актуальність даної проблеми зумовлюють невирішені питання недостатнього вивчення та цілісного аналізу підходів до лікування аортального стенозу.

**Мета дослідження:** покращити результати лікування новонароджених та немовлят з аортальним стенозом за рахунок обрання оптимальної методики лікування та удосконалення методики хірургічної корекції вади.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до основних напрямків НДР ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» та є фрагментом прикладної науково-дослідної роботи «Удосконалити та впровадити реконструктивні втручання на аортальному клапані у пацієнтів різного віку» (термін виконання 2014-2016 рр., ГК.14.00.17, номер держреєстрації: 0114U001833). Дисертант була у складі виконавців цієї теми.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** Дисертаційна робота є першим вітчизняним дослідженням, в якому на підставі результатів аналізу досвіду хірургічного лікування АС у новонароджених та немовлят доведено високу ефективність ХВП, що дозволило вважати такий метод пріоритетним у лікуванні такої когорти пацієнтів. Автором вперше:

- розроблено алгоритм тактики лікування пацієнтів з важким та критичним АС, передбачає застосування ХВП як основного методу лікування АС, а БВП – в якості допомоги важким хворим та пацієнтам у стані декомпенсації;
- за допомогою методу бінарної логістичної регресії на підставі виявлених факторів ризику створено математичні моделі прогнозування несприятливих подій після оперативних втручань з високими показниками чутливості та специфічності, що дозволило визначити ризик розвитку стенозу, недостатності на АК, реоперації на клапані, в тому числі заміни аортального клапана;
- доведено збереження спроможності власного АК протягом тривалого часу (до 8 років) у групі новонароджених та у групі пацієнтів із початковою  $\Phi B \leq 45\%$  при виконанні первинної ХВП, незалежно від морфології аортального клапана;
- розроблено і впроваджено методику, що полягає у розсіченні псевдокомісури під час ХВП у хворих у яких не досягнуто оптимального відкриття клапана після комісуротомії та висічення фіброзних нашарувань, доведено її безпечність та ефективність.

**Практичне значення результатів дослідження.** За результатами виконаної роботи в Україні широко впроваджено у клінічну практику метод ХВП у новонароджених і немовлят з ізольованим АС. Головним надбанням

став запропонований протокол ведення пацієнтів з АС, згідно з яким БВП виконувалася лише декомпенсованим пацієнтам які мали ФВ меншу за 45%, усім іншим пацієнтам виконували ХВП. Ефективність даного протоколу була доведена протягом 10-ти років впровадження нижчими показниками летальності, кількості реоперованих пацієнтів, у т.ч. необхідності замін АК у групі ХВП. Використання такого хірургічного підходу сприяло значному зменшенню кількості пацієнтів, пролікованих методом БВП, що призвело до зменшення загальної кількості реоперацій у 3,4 рази за останні 5 років у порівнянні з попередніми 5-ма роками впровадження (Патент України на корисну модель № 134122). Також значно покращилися результати лікування у групі новонароджених пацієнтів, оскільки пацієнти проліковані методом ХВП мали у 19,6 раз менше реоперацій, ніж після БВП та не потребували заміни АК. Вдосконалення хірургічної техніки дозволили успішно виконувати ХВП у найскладнішій групі пацієнтів з  $\text{ФВ} \leq 45\%$ .

Розроблені математичні моделі прогнозування несприятливих подій дозволили прогнозувати розвиток ускладнень (стенозу та недостатності АК) та необхідності реоперації (вальвулопластики чи заміни АК).

Розроблено та успішно застосовано методику виконання комісуротомії у пацієнтів з ізольованим АС (Патент України на корисну модель № 133640), яка передбачає попередню оцінку можливості розсічення псевдокомісури, що забезпечило отримання добрих результатів протягом періоду спостереження (від 0,25 до 8,2 року) - відсутність летальних випадків, відсутність потреби в реопераціях.

Результати були успішно впроваджені в клінічній практиці ДУ «Інститут серця МОЗ України»; ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України»; ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» та у НМАПО імені П.Л.Шупика МОЗ України.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** В основу роботи покладено результати лікування та спостереження 155 пацієнтів віком до року з «ізольованим» АС, така кількість клінічного матеріалу є достатньою, що дозволило отримати достовірні результати. Обсяг і структура дисертації та автореферату Чорненької Є.М. повністю відповідають п. 13 «Порядку присудження наукових ступенів» ВАК України. Автореферат повністю відображає основні положення дисертації. Дисертація побудована за останніми вимогами та викладена на 191 сторінці машинописного тексту. Складається з вступу, 8 розділів, висновків, додатків, списку використаних джерел, який містить 189 найменувань, 22 – кирилицею, 167 – латиницею. Робота ілюстрована 90 таблицями та 24 рисунками.

Мета і завдання дослідження сформульовані чітко і дають повне уявлення про структуру наукової роботи та отримані результати, які повністю відповідають заявленій темі.

Все вищевикладене свідчить про обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій що сформульовані у дисертаційній роботі.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** За результатами дослідження дисеранткою опубліковано 11 наукових робіт, з них 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 – проіндексовано у міжнародних базах), 3 – тези доповідей та 2 деклараційні патенти на корисну модель, що безпосередньо пов'язані з темою дисертації. У всіх наукових працях дисерантка виступає першим автором.

Результати досліджень були оприлюднені на наступних наукових форумах: V Об'єднаний конгрес української асоціації серцево-судинних хірургів та польської асоціації серцево-судинних хірургів (м. Ужгород, Україна, 2013 р.); Міжнародна науково-практична конференція «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (м. Одеса, Україна, 2018 р.); Науково-практична конференція молодих вчених (м. Київ, Україна, 2018); Міжнародна науково-практична конференція «Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку» (м. Одеса, Україна, 2018); ХХІV Всеукраїнський з'їзд кардіохірургів України (м. Дніпро, Україна, 2018), Науково-практична конференція з міжнародною участю «13 Український Форум вроджених вад серця» (м. Київ, Україна, 2018), Le Congres Presidentiel de la SFCTCV (Президентський Конгрес Французької Асоціації Торакальної та Серцево-Судинної Хірургії) (м. Ренн, Франція, 2019 р.). Усі доповіді були написані та докладені власне дисеранткою.

Автореферат написано у відповідності до змісту дисертаційної роботи і відображає її суть. Основні положення дисертації та висновки ідентичні за змістом до автореферату.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація побудована за останніми вимогами та викладена на 191 сторінці машинописного тексту. Складається з вступу, 8 розділів, висновків, додатків, списку використаних джерел, який містить 189 найменувань, 22 – кирилицею, 167 – латиницею. Робота ілюстрована 90 таблицями та 24 рисунками.

**Аналіз основного складу роботи.** Дисертаційна робота являє собою аналіз 155 пацієнтів з ізольованим аортальним стенозом, що протягом 10-ти річного відрізку часу отримали втручання з метою лікування даної патології в ДУ НПМЦДКК. В процесі дослідження було сформовано чіткі покази до

виду втручань у новонароджених і немовлят з аортальним стенозом та розроблено ефективну методику комісуротомії по псевдокомісурі.

Дисертація написана дотримуючись класичного стилю викладу. Робота виконана на високому методичному рівні. Для отримання достовірних результатів в дисертації використані високоінформативні і сучасні методи обстеження, застосовані також сучасні методи статистичного аналізу.

**Розділ 1.** Глибина пошуку наукової інформації в літературному огляді сягає років виконання перших спроб по лікуванню аортального стенозу в історії медицини. Близько 15 років очоплює аналіз проблеми лікування аортального стенозу у сучасному світі, що є цілком достатнім для проведення аналізу сучасних уявлень з означеної теми наукового дослідження. Огляд написаний логічно, гарною літературною мовою.

**Розділ 2.** У роділлі подана загальна характеристика хворих, що були включені у дане дослідження, чітко описано дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів для включення в дослідження. Детально описані методи дослідження, спеціальні методи обстеження та методи статистичної обробки одержаних результатів. Методики хірургічної корекції аортального стенозу які використовувалися у досліджуваних пацієнтів представлена з ілюстраціями та поясненнями. У даному розділі детально охарактеризовані показання до виду втручань у новонароджених і немовлят з аортальним стенозом, що були прийняті в ДУ НПМЦДКК.

**Розділ 3.** Висвітлює питання діагностики аортального стенозу. Роз'яснено помилку діагностики ступеня важкості аортального стенозу у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду, а також у пацієнтів з нормальню ФВ, низьким градієнтом, але низьким УО та малою площею клапана. Визначено місце пренатальної діагностики у лікуванні аортального стенозу. Описано клінічний стан досліджуваних пацієнтів на передопераційному етапі. Детально подано дані ехокардіографічного обстеження пацієнтів на передопераційному етапі у групах та підгрупах пацієнтів (залежно від фракції викиду та періоду новонародженості): проаналізовано анатомію аортального клапану, ступінь фіброзу, показники лівого шлуночка, показники аорти та аортального клапана, показники трикуспіdalного, легеневого та мітрального клапанів у групах та підгрупах пацієнтів, ступінь фіброеластозу, мітральної недостатності, тощо. Проведений аналіз передопераційних показників показав, що медіані величини розмірів лівого шлуночка, аорти та аортального клапана, мітрального, легеневого та трикуспіdalного клапана не мають суттєвої різниці між групами та підгрупами пацієнтів.

Проведено порівняння передопераційних показників ангіографічного

та ехокардіографічного дослідження. Детально описана лікувальна тактика ДУ НПМЦДКК.

**Розділ 4.** Даний розділ охоплює перебіг операційного та післяопераційного етапу лікування у групах та підгрупах пацієнтів (залежно від фракції викиду та періоду новонародженості). Визначено використані методики хірургічної корекції у процентному співвідношенні, вивчені показники, які характеризують тривалість операції та основних її етапів, описано результати трансезофагеальної ЕХОКГ, описано інтраопераційні ускладнення. Описано операційний етап балонної вальвулопластики, наведено порівняння досліджуваних показників до та після балонування, визначених інтраопераційно. Детально описано перебування пацієнтів у інтенсивній терапії в післяопераційному періоді, визначено тривалість перебування, застосування симпатоміметиків, час ШВЛ, післяопераційні ускладнення. Проведено детальний аналіз факторів ризику довготривалого перебування в реанімації.

Цікавим висновком цього розділу стало те, що кількість пацієнтів, які потребували інотропної підтримки була майже однакова у групах, кількість пацієнтів, що потребували перебування в реанімації понад 10 діб була однакова в обох групах, медіана днів реанімаційного перебування є схожою в обох групах, а також є однаковою у пацієнтів у підгрупах з низькою фракцією, а ускладнення нарівно спостерігалися у пацієнтів обох груп. Отже, такі результати безумовно спростовують міф, що балонна вальвулопластика має легший реанімаційний перебіг для пацієнта та меншу кількість ускладнень.

**Розділ 5.** У даному розділі проведено аналіз безпосередніх результатів хірургічної та балонної вальвулопластики у групах та підгрупах пацієнтів (залежно від фракції викиду та періоду новонародженості). Проведено детальний аналіз госпітальної летальності. Визначено фактори ризику незадовільного безпосереднього результату що до градієнту та що до недостатності на аортальному клапані, створено рівняння бінарної логістичної регресії для визначення вірогідності останніх.

Головним висновком даного розділу стало те, що пацієнти групи балонної вальвулопластики при ліпших показниках при надходженні показали гірші показники при виписуванні як у групах так і у підгрупах пацієнтів.

**Розділ 6.** Проведено аналіз віддаленого періоду спостереження лікування аортального стенозу методами хірургічної та балонної вальвулопластики у групах та підгрупах пацієнтів (залежно від фракції викиду та періоду новонародженості). Проведено аналіз результатів використання методики комісуротомії з розсіченням псевдокомісури, визначено її безпечност та ефективність. Проведено порівняльний аналіз результатів впровадження протоколу лікування аортального стенозу протягом 5 попередніх та 5

наступних років впровадження, визначено суттєве зниження кількості реоперацій, в тому числі замін клапана у пацієнтів. Детально проаналізовано віддалену летальність. Визначено фактори ризику заміни клапана у віддаленому періоді, необхідності повторної вальвулопластики та незадовільного безпосереднього результату що до градієнту та що до недостатності на аортальному клапані. Створено рівняння бінарної логістичної регресії для визначення вірогідності останніх.

Висновком даного розділу є те, що група балонної вальвулопластики показала значно гірші віддалені результати як у групах так і у підгрупах пацієнтів (залежно від фракції викиду або періоду новонародженості).

**Розділ 7.** Даний розділ є особливо показовим, щодо ятрогенного впливу балонної вальвулопластики на аортальний клапан, та неможливості його подальшої пластики хірургічним методом. У цьому розділі були порівняні групи пацієнтів із первинною хірургічною вальвулопластикою та із хірургічною пластикою виконаною протягом року після балонної вальвулопластики.

Як виявилося, пацієнти після балонної пластики потребують більшого загального та ішемічного часу операції, майже половина пацієнтів групи вторинної хірургії мали інтраопераційні ускладнення, такі пацієнти потребують значно більшої кількості реоперацій у віддаленому періоді, а протягом усіх етапів лікування (надходження, виписування, віддалений) показали суттєво гірші показники недостатності аортального клапана.

У розділі «**Обговорення отриманих результатів**» автор підводить підсумки зробленого дослідження, обговорює отримані результати, зіставляючи з наявними літературними даними. Отримані результати розглянуті з позиції сучасних наукових поглядів.

Кожен розділ дисертації має окремі висновки, що дають короткий аналіз інформації висвітленої у даній окремій частині роботи. Це робить роботу, вважаючи на величезний досліджений матеріал, більш доступною для сприйняття.

Дисертація закінчується 5 висновками, які в повній мірі відображають основні результати дослідження. Висновки достатньо обґрунтовані, аргументовані клінічним матеріалом і логічно випливають з отриманих даних.

Автореферат повністю відповідає дисертації, відображає її зміст і дає уявлення про основні положення роботи.

**Дискусійні положення та зауваження до дисертації.** Дисертація є робота побудована й оформлена відповідно до чинних рекомендацій та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. і складається з усіх необхідних

розділів. Отримані висновки відповідають поставленим завданням, використані методики дослідження сучасні та забезпечують достовірність отриманих результатів. Оформлення і структура дисертації й автореферату відповідають основним вимогам. Принципових зауважень до дисертації немає. При ознайомленні з науковим дослідженням виникли наступні запитання:

1. У роботі при дослідженні пацієнтів з ізольованим аортальним стенозом описані пацієнти з недостатністю мітрального клапана. Які пацієнти з недостатністю мітрального клапана увійшли у дане дослідження?
2. Чи є виконання ТЕЕ інтраопераційно рутинною процедурою у вашому Центрі, якщо так, поясніть, будь ласка, чому дослідження не було виконане у 11 пацієнтів?
3. Віддалені результати у пацієнтів, яким була виконана псевдокомісуротомія показали відсутність летальних випадків та відсутність реоперацій. Опишіть, будь ласка, показники аортальної недостатності у таких пацієнтів у віддаленому періоді?

Наведені питання мають дискусійний характер і не впливають на позитивну оцінку роботи.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Результати дослідження можуть бути впроваджені в клінічну практику спеціалізованих кардіологічних та хірургічних серцево-судинних клінік України. Теоретичні результати дисертації можуть бути використані в учебних програмах по кардіології та серцево-судинній хірургії.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.** Дисертація Чорненької Єкатерини Миколаївни «Хірургічна аортальна вальвлопластика у новонароджених та немовлят з аортальним стенозом» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою виконаною особисто здобувачем. Дисертація вирішує основне питання сьогоденості в області лікування аортального стенозу у новонароджених і немовлят. За результатами даної дисертації очевидно визначено ятрогенний вплив балонної вальвлопластики на аортальний клапан, що забирає у більшості пацієнтів можливість досягти дорослого віку для заміни аортального клапана. Запропонований протокол

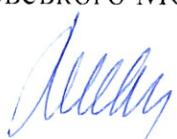
лікування вирішує дану проблему, а також питання обрання методики лікування індивідуально до потреб пацієнта.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хірургія та профілю спеціалізованої вченого ради Д 26.555.01. Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових виданнях і пройшли належну апробацію.

Дисертаційна робота Чорненької Єкатерини Миколаївни за актуальністю, рівнем наукової новизни та практичним значенням відповідає вимогам п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова КМ України № 567 від 24.07.2013), які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Професор, д.мед.н., кафедри хірургії № 2  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я Горбачевського МОЗ України,

Лекан Р.Й.



Підпис професора, доктора медичних наук Лекана Р.Й. засвідчує:  
учений секретар Тернопільського національного медичного університету імені  
І. Я. Горбачевського МОЗ України,

д. мед. н., професор Герасимюк І.Є.

