

## ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувача відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Труби Ярослава Петровича, на дисертацію Чорненької Єкатери́ни Миколаївни «Хірургічна 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» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

**Актуальність обраної теми дисертації.** Аортальний стеноз у немовлят та новонароджених – с ладна патологія, яка складає 3-6% вроджених вад серця, критичний аортальний стеноз - 10% від усіх вроджених аортальних стенозів. В перші дні летальність при важкому та критичному аортальному стенозі досягає 30%, до 1 року – 100%. [Brown J.W., 2012; Руденко Н.Н., 1989; Siddiqui J., 2013; Hill G.D., 2016].

У пацієнтів віком до року виражений та критичний аортальний стеноз вимагає невідкладного лікування. Усі існуючі на сьогодні методики лікування є паліативними і у віддаленому періоді призводять до повторних втручань на аортальному клапані [Khalid O., 2006; Pedra C.A.C., 2004; Lofland G.K., 2001].

На сьогодні у світовій літературі ведуться дискусії щодо вибору оптимальної методики яка б дозволила зменшити реоперації на аортальному клапані у віддаленому періоді та максимально віддалити час його заміни. Але досі не існує чіткої відповіді на запитання, яка методика дає оптимальні безпосередні та віддалені результати. Зазвичай кожна клініка застосовує одну з методик, тому не має можливості порівняти різні методики у рівноцінних групах пацієнтів.

Очевидним є те, що використання хірургічної вальвулопластики при лікування аортального стенозу має перевагу над балонною вальвулопластикою, оскільки дозволяє виконати корекцію вади під контролем ока. Однак, хірургічна вальвулопластика у порівнянні з балонною вальвулопластикою є більш тривалою процедурою, вимагає використання апарату штучного кровообігу, більш тривалого перебуванням в реанімації у післяопераційному періоді та призводить до утворення спайкового процесу. Балонна вальвулопластика є «сліпою» процедурою та призводить до недостатності аортального клапана та його пошкодження у межах здорової тканини клапана. Але єдиного протоколу чи методичних рекомендацій з даного питання не існує, а рутинне використання методу хірургічної

вальвулопластики у багатьох клініках залишається в числі невирішених актуальних питань.

Метою дослідження Чорненької Є.М. було 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 ФВ $\leq$ 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 заміни 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  $ФВ \leq 45\%$ .

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.**

Робота виконана на великому клінічному матеріалі, завдяки чому були отримані достовірні результати. Кількість пролікованих пацієнтів склала 155, з них 90 методом хірургічної вальвулопластики та 65 методом балонної вальвулопластики. Обсяг і структура дисертації та автореферату Чорненької Є.М. повністю відповідають п. 13 «Порядку присудження наукових ступенів» ВАК України. Автореферат ідентичний основним положенням 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, повністю відповідають заявленій темі.

Обґрунтованість і достовірність висновків, практичних рекомендацій та наукових положень випливають з детального аналізу 155 пацієнтів з ізольованим аортальним стенозом. В роботі були використані сучасні методи діагностики а дані оброблені сучасними статистичними методами.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** За результатами дослідження дисертанткою 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 дисертантка виступає першим автором.

Проміжні результати роботи були оприлюднені та доповідались 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); XXIV 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 дисертанткою.

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.** У роботі проведено аналіз 155 пацієнтів з ізольованим аортальним стенозом, які були проліковані хірургічною чи балонною вальвулопластикою у ДУ НІМЦДКК. Робота являє

собою унікальне порівняння обох методик у рівноцінних групах пацієнтів. Важливим є порівняння окремо груп пацієнтів із зниженою фракцією, нормальною фракцією та новонароджених. Дослідження групи вторинної хірургії доводить ятрогенний вплив балонної вальвулопластики на аортальний клапан. В процесі дослідження було сформовано чіткі покази що до обрання методики лікування, доведено ефективність створеного протоколу. Було розроблено методику комісуротомії по псевдокомісурі, доведено її ефективність та безпечність.

Дисертація написана дотримуючись класичного стилю викладу. Робота виконана на високому рівні. Результати досліджень оброблені з використанням сучасних методів статистики. Вони є переконливими і достовірними.

У розділі 1 «Аортальний стеноз як важлива вроджена патологія» проведено огляд літератури на підставі 191 джерела. Аналіз вітчизняних та зарубіжних праць дав можливість представити вичерпно історію лікування вади та відобразити сучасний стан проблеми. Огляд літератури проведено з достатньою повнотою та критичністю, написано логічно, гарною літературною мовою.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження» подана детальна інформація що до пацієнтів, які були включені та виключені з дослідження, подана загальна характеристика досліджених хворих, кожен метод дослідження описано детально. Детально описані використані методи хірургічної корекції, описано розроблений метод розсічення псевдокомісури. Подано таблицю обрання методу лікування відповідно до стану пацієнта.

У розділі 3 «Діагностика та лікувальна тактика аортального стенозу» дисертантка розкриває питання діагностики вади, детально описує помилки діагностики та шляхи їх вирішення. Описана пренатальна діагностика пацієнтів. Детально подано дані передопераційного обстеження пацієнтів відповідно до досліджуваних груп та підгруп, клінічний стан пацієнтів. Проведений аналіз показав, що групи пацієнтів є рівноцінними за основними показниками, а також за показниками розмірів лівого шлуночка, аорти та аортального клапана, мітрального, легеневого та трикуспідального клапана. Особливе місце відводиться підрозділу 3.2 «Особливості лікувальної тактики ДУ НПМЦДКК»

У розділі 4 «Операційний та післяопераційний період хірургічної та балонної вальвулопластики» подано детальний аналіз реанімаційного ведення пацієнтів у групах та підгрупах пацієнтів. Важливим висновком є те, що призначення симпатоміметиків, тривале перебування у реанімації (більше 10 діб), медіана днів перебування у реанімації та ускладнення у відділенні

реанімації були однакові у групах та підгрупах пацієнтів які порівнювалися. Проведено детальний аналіз операційного етапу хірургічної вальвулопластики, ускладнень, описано результати трансезофагеальної ЕХОКГ. Також детально проаналізовано операційний етап балонної вальвулопластики. Завдяки сучасним методам статистичної обробки даних створено рівняння бінарної логістичної регресії для визначення ризику тривалого перебування пацієнта у реанімації.

У розділі 5 **«Безпосередні результати лікування аортального стенозу методами хірургічної та балонної вальвулопластики»** досліджено, що при гірших показниках при поступленні спостерігаються кращі безпосередні результати у групі хірургічної вальвулопластики як за показниками летальності так і за показниками градієнту і недостатності на аортальному клапані. Створено рівняння бінарної логістичної регресії для визначення вірогідності незадовільного безпосереднього результату що до градієнту та недостатності на аортальному клапані

У розділі 6 **«Віддалені результати лікування аортального стенозу методами хірургічної та балонної вальвулопластик»** проведено аналіз віддаленого періоду спостереження та виявлено, що значно гіршими є віддалені результати у групі балонної вальвулопластики (стосовно градієнту на аортальному клапані, недостатності, летальності) не залежно від фракції викиду та періоду новонародженості. Анатомія клапана не була визначена як фактор ризику при будь якій методиці. Доведено ефективність та безпечність методики псевдокомісуротомії. Доведено ефективність протоколу обрання методики лікування суттєвим зниженням кількості реоперацій, в тому числі заміни клапана у пацієнтів. Створено рівняння бінарної логістичної регресії для визначення вірогідності заміни клапана у віддаленому періоді, необхідності повторної вальвулопластики та незадовільного віддаленого результату що до градієнту та недостатності на аортальному клапані.

У розділі 7 **«Порівняння хірургічних вальвулопластик: первинної та вторинної»** досліджено, що пацієнти після балонної пластики потребують більшого загального та ішемічного часу при хірургічній вальвулопластиці, майже половина пацієнтів групи вторинної хірургії мали інтраопераційні ускладнення, такі пацієнти на всіх етапах дослідження мали гірші показники аортальної недостатності, а у віддаленому періоді потребували більше реоперацій, в тому числі заміни клапана. Отже цей розділ ще раз довів ятрогенний вплив балонної вальвулопластики на аортальний клапан.

У розділі **«Обговорення отриманих результатів»** дисертантка порівнює отримані результати з наявними літературними даними та підводить підсумки.

До кожного розділу дисертації дисертанткою було написано окремі висновки, що стисло відображають результати дослідження у тому чи іншому розділі. Цей продуманий крок, у зв'язку з великою кількістю досліджуваного матеріалу, зробив дисертацію логічною та більш доступною для сприйняття.

Дисертація закінчується 5 **висновками**, які не викликають заперечень і відповідають на поставлені задачі.

Ця робота є новаторською, оскільки порівнює найскладніші у лікуванні групи пацієнтів – новонароджені та з низькою фракцією викиду.

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

**Дискусійні положення та зауваження до дисертації.** Дисертаційна 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 питання:**

-Чому для визначення ефективності створеного протоколу було порівняно 2009-2014 та 2015-2019 роки?

-Чи були реоперації у пацієнтів яким виконали заміну чи подовження стулки аортального клапана аутоперикардом?

-Які віддалені результати у пацієнтів яким виконали операцію Росса?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Підводячи підсумок роботи Чорненької Є.М., слід зазначити, що дисертанткою самостійно виконана робота на сучасному рівні. Отримані автором результати мають безсумнівне практичне значення, тому впроваджені в медичну практику України.

Результати дослідження можуть бути впроваджені в клінічну практику спеціалізованих кардіологічних та хірургічних серцево-судинних клінік України. Теоретичні результати дисертації можуть бути використані в учбових програмах по кардіології та серцево-судинній хірургії.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.** Дисертація Чорненької Єкатери́ни Миколаївни «Хірургічна аортальна вальвулопластика у новонароджених та немовлят з аортальним стенозом» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою. Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хірургія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01.

Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових виданнях і пройшли належну апробацію.

Дисертація вирішує основне питання сьогоденності в області лікування аортального стенозу у новонароджених і немовлят. За результатами даної дисертації очевидно визначено превалююче місце хірургічної вальвулопластики у лікуванні пацієнтів з ізольованим аортальним стенозом віком до одного року життя.

Дисертаційна робота Чорненької Єкатери́ни 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.

Завідувача відділом хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», к.мед.н,



Труба Я.П.

Підпис завідувача відділом хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», кандидата медичних наук Труби Я.П. підтверджую:

Вчений секретар ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», к.мед.н.,



Рибакова О.В.