

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктор медичних наук, професора Фуркало Сергія Миколайовича, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», керівник відділу ендоваскулярної хірургії та інтервенційної радіології, на дисертацію Аксьонова Євгенія Володимировича «Система забезпечення безпеки при рентгенендоваскулярних втручаннях у хворих з ішемічною хворобою серця», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01 при ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.**

### **Актуальність.**

В Україні щорічно проводиться близько 394 кардіохірургічних операцій на 1 млн. населення, що на кінець 2011 р. склало 17 997 оперативних втручань (при потребі близько 35 тис.). А кількість щорічних інтервенційних процедур становить більше 21 000, при потребі – 200 000 на рік. Тому інтервенційні методики мають суттєві перспективи зростання.

Крім того, постійне впровадження нових, досить складних технологій ніяк не сприяє зменшенню великих і дрібних периопераційних ускладнень при проведенні коронарних втручань і складає 3,9% і 10,4% відповідно. Такі результати диктують необхідність подальшого дослідження, систематизації, впровадження нових підходів у терапію та профілактику ускладнень, пов'язаних з інтервенційними процедурами у пацієнтів з ІХС, що й послужило підставою для проведення даного дослідження. Ці питання потребують подальшого вивчення і вирішенню цих проблем присвячена дисертація Аксьонова Є.В., тому її актуальність не викликає сумнівів.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація є фрагментом комплексної НДР ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України «Розробити та вдосконалити методи профілактики та лікування ускладнень при рентгенендоваскулярних втручаннях у хворих ІХС» (номер держреєстрації 0119U002514), в якій дисертант є керівником теми.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності черезшкірних рентгенендоваскулярних процедур за рахунок зниження відсотка госпіタルних і відстрочених ускладнень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на основі патогенетично і аналітично обґрунтованої системи профілактичних і лікувальних заходів.

**Новизна одержаних результатів.** У результаті проведених досліджень вперше вивчено, узагальнено і систематизовано госпіタルні та відстрочені ускладнення при проведенні черезшкірних рентген-ендоваскулярних процедур у пацієнтів з ІХС, починаючи з ускладнень місця доступу артерії, та

продовжуючи аналіз в групах хворих з різними клінічними проявами, а саме у хворих з гострим інфарктом міокарду 1 типу, хворих з хронічним перебігом захворювання, та у випадках зниженої скоротливої функції міокарду, проаналізований спектр ускладнень при виконанні реканалізації хронічних коронарних оклюзій, та запропоновані алгоритми лікувальної тактики, що дозволили суттєво знизити кількість та тяжкість ускладнень.

Вперше науково обґрунтовано комплексну систему заходів, яка спрямована на підвищення безпеки та ефективності проведення рентген-ендоваскулярних процедур у пацієнтів з ІХС.

В роботі представлено результати патофізіологічного аналізу оцінки ендотеліальної дисфункції коронарного русла у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. На основі вивчення показників ЕД в роботі визначено маркер ураження ендотелію КА, який достовірно змінюється при різних видах черезешкірного коронарного втручання і може служити показником пошкодження ендотелію коронарних судин після рентген-ендоваскулярних процедур.

При аналізі ускладнень при проведенні ендovаскулярної реканалізації у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу виявлено кореляційну залежність між найбільш грізними ускладненнями і вихідним станом уражених коронарних сегментів інфаркт-зв'язаної КА.

Проведена порівняльна характеристика впливу різних видів імплантованих стентів на системно-запальну відповідь, що дає поштовх для подальших великомасштабних досліджень в цьому напрямку.

Визначено ефективність та спектр ускладнень при рентген-ендоваскулярних реканалізаціях при ХКО в залежності від пріоритетності оклюзованої КА та основні причини безуспішних втручань. Адаптований існуючий алгоритм інтервенційних втручань у цієї категорії хворих.

Принципово новими є підходи до аналізу ускладнень інтервенційних втручань у пацієнтів з систолічною кардіальною дисфуекцією Визначено внутрішньогрупові фактори ризики розвитку рестенозу у пацієнтів з вихідною низькою ФВ ЛШ.

**Практичне значення результатів дослідження.** У результаті проведених досліджень вдосконалено методи рентген-ендоваскулярного лікування пацієнтів з ІХС, які відрізняються від попередніх патогенетичним обґрунтуванням та аналізом ускладнень і факторів ризику при використанні різних методик і технік.

На підставі отриманих даних розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів з попередження і лікування ускладнень, що виникають при проведенні ендovаскулярних втручань у пацієнтів з ІХС.

На підставі порівняльного вивчення ускладнень, що виникають при проведенні черезшкірних ендоваскулярних операцій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу, виявлено і впроваджено в практику найбільш ефективні методики реканалізації у подібного контингенту хворих. На основі вивчення післяопераційної летальності при використанні різних варіантів стентування впроваджено найбільш ефективну тактику проведення черезшкірного ендоваскулярного стентування у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу.

На підставі вивчення ускладнень, що виникають при проведенні черезшкірних ендоваскулярних процедур у пацієнтів з ХКО, запропонований алгоритм проведення рентгенендоваскулярної реканалізації у даної когорти пацієнтів.

В результаті вивчення впливу клінічних факторів, які характерні для пацієнтів з ФВ ЛШ менше 40%, на розвиток ускладнень у післяопераційному періоді, була побудована модель ризику для даної категорії пацієнтів при проведенні рентген-ендоваскулярних процедур, що дало можливість знизити відсоток ускладнень при лікуванні даної патології.

На основі проведених досліджень розроблена модифікована методика профілактики і лікування ускладнень, які пов'язані з трансрадіальним доступом при проведенні рентген-ендоваскулярних процедур.

Впровадження в клінічну практику розроблених в ході дослідницької роботи підходів щодо рентгенендоваскулярного лікування пацієнтів з ІХС дозволило знизити кількість ускладнень з 10,3% до 5,8% і дало можливість успішно оперувати пацієнтів з ІХС високої групи ризику.

Результати, які отримано в процесі виконання роботи, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації, впроваджено в практику в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва».

**Ступінь обґрутованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Висока достовірність основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, забезпечується ретельним аналізом достатньої кількості спостережень. У дослідження ввійшло 1567 спостережень пацієнтів з ІХС, яким на базі рентген-ангіографічного відділення НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України, проводились діагностичні та лікувальні інтервенційні процедури з приводу даної патології. Серед всієї когорти пацієнтів було 1081 чоловіків та 486 жінок віком від 58 років до 77 років (у середньому  $65,5 \pm 6,9$  років) та з середньою вагою  $81,2 \pm 15,71$  кг (від 65 кг до 105 кг). Усі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятому у НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України для даної категорії хворих.. Висновки дисертації є логічним наслідком основних

наукових положень, що захищаються автором, сформульовані конкретно і мають важливе наукове та практичне значення. Рекомендації по практичному використанню результатів дослідження обґрунтовані і підверджені на практиці.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Наукові та прикладні результати дисертації достатньо повно висвітлені в опублікованих роботах і авторефераті. За темою дисертації опубліковано 22 друковані праці, у тому числі 22 статті у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України. Результати роботи опубліковані у 6 міжнародних наукових виданнях, серед яких 4 журнальних статей входять до наукометричної бази Scopus. Усього надруковано 10 робіт у моноавторстві. Отримано 1 деклараційний патент України на винахід, що безпосередньо пов'язаний з темою дисертації. Зміст автореферату відповідає змісту дисертаційної роботи та містить всі структурні елементи.

**Аналіз основного змісту роботи.** Дисертаційна робота викладена на 360 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Клінічна характеристика обстежених пацієнтів і методи дослідження», шести розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 322 посилань (30 кирилицею, 292 латиницею). В якості ілюстрацій до роботи додаються 71 таблиця, 41 рисунок.

**В першому розділі** (огляд літератури) містяться результати аналізу актуальних публікацій, що присвячені темі дослідження. Містить 7 підрозділів, в яких окрім розглядаються питання ускладнень при ендovаскулярних втручаннях у хворих з ішемічною хворобою серця при різних доступах, та найбільш поширених нозологічних формах ІХС. Зміст огляду літератури відповідає завданням дослідження, матеріал викладено послідовно та закінчується аргументованим резюме. Зауважень до розділу немає.

**В другому розділі** (клінічна характеристика обстежених пацієнтів і методи дослідження) наведена загальна характеристика пацієнтів, що увійшли у дослідження, розподіл пацієнтів на групи, стислий дизайн дослідження, опис методів лікування та методів дослідження. Матеріал та методи дослідження описані чітко та зрозуміло. Зауважень до розділу немає.

**Третій розділ** (екстракардіальні ускладнення при проведенні ендovаскулярної ангіопластики та стентування коронарних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця). В цьому розділі наведено ретельний аналіз судинних ускладнень ангіографічних процедур. Проведена порівняльна характеристика ускладнень, що виникають при трансрадіальному і трансфеморальному доступах при проведенні ангіографічних процедур. Наведена модифікована методика профілактики і лікування ускладнень, пов'язаних з трансрадіальним доступом, використання якої відзначалося

зниження відчуття болю в області пункції а. *radialis* і передпліччя, зменшення середнього бала болю по вербально - описовій шкалі, зменшення відсотка ранньої і хронічної оклюзії а. *radialis*. Зауважень до розділу немає.

**Четвертий розділ** (ендоваскулярна реканалізація коронарних артерій на тлі гострого інфаркту міокарда). У цьому розділі автором наведено безпосередні ангіографічні результати чрезшкірної ендovаскулярної ангіопластики у пацієнтів з ГІМ, ранні та відстрочені ускладнення інтервенційних процедур при реканалізації оклюзій коронарних артерій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Суттєвих недоліків у розділі не виявлено.

**П'ятий розділ** (функціональний стан ендотелію у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, при проведенні рентгенендоваскулярних процедур). У цьому розділі автором наведено вплив ішемічної хвороби серця на функціональний стан ендотелію у обстежених пацієнтів та вплив ендотеліальної дисфункції на формування ускладнень при проведенні рентгенендоваскулярних процедур. Доведена ефективність модифікованої методики лікування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ІХС. Зауважень до розділу немає.

**Шостий розділ** (ускладнення інтервенційних процедур при реканалізації хронічних оклюзій коронарних артерій). Автор доводить ефективність інтервенційних методик, використовуваних при рентгенендоваскулярній реканалізації у пацієнтів з хронічною оклюзією коронарних артерій. Детально аналізує ускладнення при рентгенендоваскулярній реканалізації хронічних оклюзій коронарних артерій, фактори ризику ускладнень під час рентгенендоваскулярної реканалізації хронічних оклюзій коронарних артерій та стандарти проведення рентгенендоваскулярної реканалізації у пацієнтів з хронічною оклюзією коронарних артерій. Розділ гарно ілюстрований матеріалом власних спостережень. Є деякі непорозуміlostі, що потребують пояснення: так на стр. 209 ефективність реканалізації атерій серед 365 хворих складала приблизно 82%. В той же час, на стр. 216 указано, що ангіографічний результат реканалізації серед 365 хворих був негативний у 46%.

**Сьомий розділ** (ускладнення при рентгенендоваскулярній реканалізації коронарних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та низькою фракцією викиду лівого шлуночка). Автором описано клініко-функціональний стан пацієнтів з ішемічною хворобою серця та низькою фракцією викиду ЛШ та рентген-ангіологічна характеристика стану коронарного русла у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і вираженою систолічною дисфункцією. Наведені безпосередні результати і ускладнення рентген-ендоваскулярних операцій у хворих з ішемічною хворобою серця і фракцією викиду лівого шлуночка менше 40% та відстрочені результати і ускладнення після проведення рентгенендоваскулярних операцій у хворих з ішемічною хворобою серця і фракцією викиду лівого шлуночка менше 40%. Також проаналізована порівняльна характеристика відстрочених ускладнень після проведення

рентгенендоваскулярних операцій і аортокоронарного шунтування у хворих з ішемічною хворобою серця і фракцією викиду лівого шлуночка менше 40%. Зауважень до розділу немає.

**Восьмий розділ** (ускладнення при проведенні інтервенційних процедур у пацієнтів з малим діаметром коронарних артерій). Автором проведена оцінка безпосередніх і найближчих клініко - ангіографічних результатів стентування і балонної ангіопластики у пацієнтів з діаметром коронарних артерій менш ніж 3 мм. А також викладено клініко - ангіографічні результати реканалізації у пацієнтів з малим діаметром коронарних артерій у відстроченому післяопераційному періоді. Суттєвих недоліків у розділі не виявлено.

В останньому розділі наведено **аналіз та обговорення отриманих результатів**, в якому автор стисло викладає актуальність проблеми, яка досліджувалась, та результати особистих досліджень у порівнянні з результатами подібних досліджень інших авторів.

За результатами проведеного дослідження автором сформульовано 8 висновків відповідно до основної мети та окремих завдань, які повністю відображають основні результати дослідження.

Практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та можуть бути використані у практичній діяльності інтервенційних відділень.

Зміст автoreферату відповідає змісту основного тексту дисертації та за структурою відповідає існуючим вимогам.

Маю деякі зауваження, що винikли при аналізі дисертаційної роботи.

- «Днем народження» коронарної перкутанної ангіопластики вважається 16 вересня 1977 року, а не інтраопераційне втручання, що виконано з доктором Myler.
- У розділі 4, що присвячений інтервенційному лікуванню ГІМ у більшості хворих застосована методика внутрішньокоронарної тромбоектракції. По результатах цього аналізу зроблені висновки та запропоновані практичні рекомендації. Але відповідно до існуючих рекомендацій ESC від 2018 механічна тромбоектракція під час лікування ГІМ має III клас показань, т.ч. протипоказана для рутинного застосування. Навряд чи можливо не звертати увагу на рекомендації Європейського товариства кардіологів під час формування особистих підходів та рекомендацій.
- В розділі 6, що присвячений лікуванню пацієнтів з хронічною ІХС проведено порівняння ускладнень, що винikли при застосування різних технічних підходів для реканалізації хронічних коронарних оклюзій (пряма реканалізація провідником, антеградна ескалація, “knuckle wire” техніка, CART та інше).

По сучасним уявленням це етапи одного процесу, застосування так званого гіbridного алгоритму, де методики застосовуються по мірі

виконання цього алгоритму та мають свою стадійність. Навряд чи виправдано пряме порівняння ускладнень різних частин загального процесу. Крім того методика CART сьогодні має скоріш історичне значення, застосувалася на зорі ретроградних реканалізацій, та з 2010 практично не застосовується. Можливо це класифікаційна проблема. Замість CART використовуються більш прості та ефективні техніки ретроградної реканалізації.

- Сьогодні складні коронарні інтервенції часто вимагають застосування внутрішньосудинної візуалізації, що допомагає визначитися зі станом, розміром судини та оцінити результати стентування. В роботі з таким спектром так званих СНІР інтервенцій було б доцільно застосування методики.

- У висновку 2 застосовано термін «рентгенендоваскулярна реканалізація міокарду». Але Ви не робили реканалізацію міокарду в своїй роботі. Це треба виправити.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою Аксьонова Є.В. виникли наступні запитання:

1. В роботі вказано, що частина хворих, де виконувався трансрадіальний доступ мала ускладнення – кровотечі. Яка природа таких кровотеч?
2. Протипоказанням до реканалізації хронічних оклюзій є доказана відсутність жіттєздатного міокарду в зоні перфузії оклюдованої артерії. В той же мірі це стосується хворих з низькою ФВ. В тексті роботи я не знайшов цих досліджень. Так як же виконувалась та чи виконувалась взагалі верифікація жіттєздатності міокарду у цих контингентів хворих?
3. Чим на Ваш погляд пояснюється зв'язок виникнення рестенозів в стенті з існуванням колaterального кровообігу?
4. В алгоритмі, що запропонований в роботі для реканалізації оклюзійений пристрій “Stingrey”. Це спеціалізований балон-катетер для виконання процедури reentry з субінтімального простору в істиний просвіт артерії. Чи маєте Ви досвід застосування пристрою, чи Ви адаптували існуючий алгоритм?

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.**

Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають вимогам МОН України. Хоча зауваження досить суттєві, але на мій погляд не зменшують наукову та практичну цінність дисертаційної роботи.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам, який пред'являється до наукового ступеня доктора медичних наук.** Дисертація наук Аксьонова Євгенія Володимировича на тему «Система забезпечення безпеки при рентгенендоваскулярних втручаннях у хворих з ішемічною хворобою серця» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною

особисто здобувачем, в якій міститься теоретично обґрунтоване та запропоноване сучасне вирішення актуальної наукової проблеми, яка полягає у розробці комплексу лікувально-профілактичних заходів з попередження і лікування ускладнень, які виникають при проведенні черезшкірних рентгенендоваскулярних втручань у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

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.

За актуальністю, рівнем наукової новизни та практичним значенням дисертація відповідає п. 9,10,12,13 “порядку присудження наукових ступенів” (постанова КМ України № 567 від 24.07.2013 із змінами), які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Керівник відділу ендovаскулярної хірургії

та інтервенційної радіології ДУ

«Національний інститут хірургії та трансплантології

імені О.О. Шалімова НАМН України»,

доктор медичних наук, професор

Фуркало С. М.



*Підпис члв. Фуркало С.М.  
засвідчено.*

*члв. доктор хірургії  
з наукової ради*

*Фуркало*

*Костинець М.В.*