

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Кулика Любомира Володимировича, професора кафедри хірургії
№2 на дисертацію Труби Ярослава Петровича
на тему «Проблеми хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти у
новонароджених та немовлят», подану до спеціалізованої вченої ради
Д 26.555.01 при Державній установі «Національний інститут серцево-
судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.04 – серцево-судинна хірургія.**

Ступінь актуальності обраної теми.

Наукова праця **Труби Ярослава Петровича** присвячена проблемам гіпоплазії дуги аорти. Ця вроджена аномалія розвитку дуги аорти характеризується гемодинамічно значущим звуженням одного чи декількох сегментів дуги аорти і здебільшого поєднується з коарктацією аорти у дітей. Хоча сама патологія була доволі детально описана в класичних працях Moulart з інституту в Лейдені наприкінці 70-х років минулого століття, а сама коарктація аорти є відносно розповсюдженою ВВС, гіпоплазію дуги при цьому або не завжди діагностували, або ж недооцінювали її гемодинамічне значення, а отже, не корегували одночасно з коарктацією. Почасти це зумовлено тим, що немовлята з гіпоплазією дуги становлять гетерогенну групу, а ступінь важкості звуження сегментів дуги може бути дуже різним - від коарктації з помірною гіпоплазією дуги до повного переривання дуги аорти. Натомість, саме коарктація аорти є однією з двох найчастіших вроджених малформацій, яка викликає звуження дуги аорти, а значить, змушує зважати на одночасну присутність гіпоплазії дуги аорти саме у немовлят і новонароджених, тоді як у дорослих таке поєднання є радше казуїстикою. Традиційна корекція лише коарктації без зважання на існуючу гіпоплазію дуги аорти пов'язана з підвищеним ризиком рекоарктацій у віддаленому періоді.

За різними джерелами, до 80% пацієнтів із коарктацією можуть мати гіпоплазію дуги аорти. Зокрема, у США частота коарктації становить 4 випадки на кожні 10 тис. пологів живими дітьми; натомість, повне перекриття дуги аорти зустрічається рідше і становить 19 випадків 1 млн живих новонароджених (Bjornard, K, et al., 2013). За даними Київського центру кардіології і кардіохірургії, в Україні щороку народжується близько 300 дітей із коарктацією аорти, [І.М. Ємець, 2008, Н.М. Руденко, 2012], що дозволяє прогнозувати відповідно від 75 до 240 дітей з гіпоплазією дуги аорти. Це чимала група пацієнтів, причому нерідко з критичними розладами гемодинаміки, що зумовлює необхідність проведення швидкої чи навіть ургентної операції. Усі перелічені фактори підкреслюють як клінічну важкість контингенту дітей, яку автор обрав для дослідження, так і незаперечну важливість дослідження цієї категорії хворих для практичної медицини.

Хірургія дуги аорти у новонароджених та немовлят має свої особливості у порівнянні з традиційними підходами при хірургічному лікуванні коарктації. Дуже різна морфологічна картина синдрому гіпоплазії дуги аорти істотно ускладнює вибір оптимальної методики реконструкції дуги аорти для кожного конкретного випадку. Серед методик реконструкції дуги аорти використовуються реконструкція власними тканинами аорти, за допомогою латки чи ксеноперикарду, чи синтетичних протезів. Є припущення про залежність рестенозів від матеріалу, обраного для реконструкції звуженої дуги. Останнім часом перевага надається використанню власних тканин аорти, хоча CardioCel, гомографт, зокрема, зі стінки легеневої артерії, здаються привабливими опціями.

Невирішеним розділом залишається хірургія дуги аорти в поєднанні з іншими вадами, які суттєво впливають на клінічний перебіг та результати хірургічного лікування. Почергова корекція у два етапи надалі застосовується у багатьох кардіохірургічних центрах. Такий підхід ще донедавна сповідували провідні кийвські кардіохірургічні центри. Проте нещодавно стали більш зрозумілими переваги *одноетапної* корекції гіпоплазії дуги аорти, яку виконують із серединного доступу зі штучним кровообігом (ШК та супутніх ВВС) та

антеградної церебральної перфузії для захисту головного мозку. Автор наводить переконливі аргументи поступового переходу від двоетапної до одноетапної корекції гіпоплазії дуги аорти, детально визначає морфологічні характеристики патології, умови і характеристики пацієнтів, у яких варто застосовувати такий підхід.

Така методика операції, попри свою технічну складність та неминучий агресивний вплив на функції внутрішніх органів, зокрема ЦНС, знаходить дедалі більше прихильників, хоча і залишає простір для дискусії з приводу параметрів проведення антеградної перфузії. Доречно підкреслити, що аналогічна дискусія досі триває у хірургії дуги аорти у дорослих, і, хоча й існують визнані вказівки стосовно обсягів церебральної перфузії, зокрема протокол Т. Kazui, її реальні режими насправді дуже відрізняються у досвіді різних клінік. Проте, кардинальну різницю в цій дискусії становить вочевидь не стільки сам метод захисту ЦНС, як вік пацієнтів, а визначення чутливості до гіпоксії головного мозку у немовлят та новонароджених ще вимагатиме тривалого дослідження.

Ще одним актуальним аспектом проблеми, який розглядає автор дисертації, є неминучий вплив гіпоксії на психомоторний розвиток дитини при таких операціях. Звідси цілком науково обґрунтованим є дослідження появи з віком можливих негативних наслідків гіпоксії на когнітивні здатності у дітей.

Усі перелічені міркування свідчать про незаперечну актуальність дослідження, а також обумовлюють вибір теми дослідження, мету та завдання.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень, наведених у дисертації, насамперед визначається репрезентативною групою дослідження – 445 випадків, що є чи найбільшим зібраним матеріалом у порівнянні з багатьма, у тому числі провідними, кардіохірургічними клініками. Автор використав порівняльний аналіз, для чого пацієнтів було розподілено на групи та підгрупи залежно від віку на момент операції – новонароджені і немовлята, наявності чи відсутності інших ВВС, тактики хірургічного лікування – одно- чи двоетапна корекція.

Для оцінки ефективності різних підходів до лікування було проведено порівняння результатів реконструкції дуги аорти у новонароджених та немовлят у різні хірургічні періоди – з 2010 по 2017 рр. (n=313) та з 2018 по 2019 рр. включно (n=131). Такий поділ є традиційним і науково коректним, оскільки відображає закономірну еволюцію підходів самого автора та усієї клініки в діагностиці та лікуванні, а також вигідно віддзеркалює ті зміни та новації, які впровадив автор. Показово, що ці два періоди істотно відрізняються за тривалістю – 8 і 2 роки. Натомість очевидне зростання кількості операцій упродовж останніх 2-х років – 313 проти 131, що, правдоподібно, свідчить про успішне запровадження нових розроблених автором критеріїв діагностики гіпоплазії аорти, які базуються на вимірі Z-score за допомогою ЕхоКГ, яку автор небезпідставно вважає основним методом як пренатальної, так і постнатальної діагностики. Як відомо, запропоновані раніше різноманітні критерії діагностики гіпоплазії дуги аорти, що базувалися, зокрема, на діаметрі брахіоцефального стовбуру у мм чи на діаметрі у мм менше, аніж маса тіла +1 кг, виявилися менш досконалими.

Достовірність та об'єктивність основних наукових положень дисертації забезпечується використанням сучасних високоспеціалізованих методів дослідження, коректною інтерпретацією результатів використаних методів статистичної обробки. Статистична обробка результатів дослідження проведено з залученням сучасних статистичних програм і з побудовою прогностичних математичних моделей. Слід підкреслити, що статистичне опрацювання кожного наукового положення чи то методів діагностики, чи хірургічних доступів, чи способів проведення самої операції є науковою окрасою роботи. Практичні рекомендації для клінічного застосування напрацьованих автором критеріїв діагностики та вибору методу хірургічної корекції походять з аналізу результатів дослідження і успішно апробовані провідними кардіохірургічними центрами України.

Практичним підсумком проведеного дослідження є впровадження у клінічну практику алгоритму діагностики й тактики хірургічного лікування новонароджених та немовлят із гіпоплазією дуги аорти та визначення факторів

ризик, що дозволило поліпшити результати хірургічного лікування, а саме, знизити рівень госпітальної летальності з 4,1 % до 1,5 %, та зменшити кількість ускладнень післяопераційного періоду з 17,8% до 5,3%. Варто зазначити, що правильність вибраних автором діагностичних і тактичних підходів підтверджується їх ефективністю у завідомо важкого контингенту дітей, з яких 10,7% до операції перебували на штучній вентиляції легень, а 21,1% пацієнтів через виражену обструкцію на рівні дуги аорти потребували на передопераційному етапі парентерального введення простагландину E1 у дуктозалежних дітей.

Висновки дисертації сформульовані логічно, з посиланням на статистичні дані, і мають важливе наукове та практичне значення. Варто вказати, що кожен окремий розділ додатково супроводжується детальними висновками із посиланнями на праці, що висвітлюють досліджувані аспекти патології. Висновки окремих розділів не збігаються із загальними висновками дисертації, але є підставою для їхнього формулювання та як належить відповідають задекларованим завданням усієї дисертації. Обґрунтованість наукових положень, висновків та практичних рекомендацій додатково підкріплена аналізом та теоретичним узагальненням широкого переліку вітчизняних та зарубіжних наукових робіт.

Новизна наукових положень, загальнонаціональне або світове значення.

Вперше в Україні узагальнено 10-річний досвід діагностики та хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти у новонароджених та немовлят на підставі матеріалу провідних спеціалізованих київських кардіохірургічних клінік – ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України» та ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Уперше створено та теоретично обґрунтовано сучасну концепцію діагностики та хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти у дітей і запропоновано комплексний підхід до лікування такої когорти пацієнтів. Доведено, що пре- та постнатальна ЕхоКГ може слугувати основним методом діагностики, а стандартизована оцінка Z номограм – основним критерієм діагностики гіпоплазії дуги аорти. Уточнено показання та протипоказання до різних методик реконструкції дуги аорти при її гіпоплазії. При корекції гіпоплазії дуги в поєднанні з супутніми ВВС доведено

перевагу одноетапного лікування над двоетапним.

Встановлено роль та ефективність антеградної церебральної перфузії для захисту головного мозку у новонароджених і немовлят при реконструкції дуги аорти та простежено віддалений вплив гіпоксії головного мозку на когнітивну сферу дітей. Визначено достовірні фактори ризику летальності повторних втручань на аорті на перед-, інтра- та післяопераційному етапах.

Відповідність дисертації встановленим вимогам та дотримання академічної доброчесності.

Дисертація **Труби Ярослава Петровича** на тему «**Проблеми хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти у новонароджених та немовлят**» є завершеним самостійним науковим дослідженням дисертанта. За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням робота є фундаментальною науковою працею і відповідає вимогам, встановленим ДАК МОН України до докторських дисертацій. Дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хірургія

Окремим прикладом академічної доброчесності у даній праці є наведення детальних виписок 3 померлих у віддаленому періоді, а не лише вказання кількості летальних випадків.

Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи викладені у 22 статтях, розміщених у фахових виданнях, серед яких 10 – у наукових виданнях, які індексуються у Scopus, 1 – у Web of Science та 11 – у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, затвердженого МОН України. Отримано 2 деклараційні патенти на корисну модель (Україна), безпосередньо пов'язані з темою дисертації.

Результати досліджень були представлені та обговорені на ХХІV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання кардіохірургії» (Кам'янець-Подільський, 2016 рік), II Всеукраїнському з'їзді дитячих кардіологів з міжнародною участю (Київ, 2016 рік), VII Польсько-українському кардіохірургічному форумі «Прогресивні досягнення в кардіохірургії – обмін

досвідом» (Івано-Франківськ, 2017 рік), XXIV Всеукраїнському з'їзді кардіохірургів України «Прогресивні досягнення в кардіохірургії – обмін досвідом» (Дніпро, 20018 рік), V Всеукраїнському з'їзді дитячих кардіологів з міжнародною участю (Київ, 2019 рік), XXVI Всеукраїнському з'їзді кардіохірургів України (Київ, 2021 рік), the 35th EACTS Annual Meeting (Barcelona, 2021).

Зауваження та дискусійні питання стосовно положень докторської дисертації.

Дисертаційна робота написана за класичною схемою, виконана на високому методичному рівні, побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. і складається з усіх необхідних розділів.

Отримані висновки відповідають поставленим завданням; використані сучасні методики дослідження забезпечують достовірність отриманих результатів. Оформлення та структура дисертації й автореферату відповідають основним встановленим вимогам. Варто зауважити, що дисертація написана доброю літературною українською мовою, виклад думок послідовний, речення не переобтяжені підрядними конструкціями.

Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає.

Запитання для дискусії:

1. Якими вихідними принципами Ви користувалися у своєму протоколі антеградної церебральної перфузії: стосовно температурного режиму, швидкості перфузії, венозної сатурації, Ph – чи a-stat – базуючись на літературних даних, екстраполюючи існуючий досвід дорослої кардіохірургії чи орієнтуючись на інші параметри? Чи доводилося Вам корегувати Ваш протокол проведення антеградної церебральної перфузії – протягом операції, після якось періоду? Як Ви пояснюєте відсутність будь-яких неврологічних ускладнень, навіть судом у післяопераційному періоді?

2. Вами розроблені нові діагностичні критерії визначення гіпоплазії дуги аорти. Чи не з цим пов'язане значне зростання кількості хворих протягом останніх 2-х років спостереження?

3. Чи адекватна оцінка Z-score запобігає виникненню стенозів і елімінує потребу в реінтервенціях?

Висновок про відповідність дисертації вимогам до наукового ступеня доктора медичних наук.

Таким чином, дисертація **Труби Ярослава Петровича** на тему «Проблеми хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти у новонароджених та немовлят» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій отримано наукові результати, що забезпечують розв'язання важливої прикладної проблеми у галузі серцево-судинної хірургії – покращення хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти у новонароджених та немовлят. 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 фахових виданнях і пройшли належну апробацію. Дисертаційна робота **Труби Я.П.** «Проблеми хірургічного лікування гіпоплазії дуги аорти у новонароджених та немовлят» відповідає вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України №1197 від 17.11. 2021 р.), які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Професор кафедри хірургії №2

Львівського національного університету

імені Данила Галицького МОЗ України,

д. мед. н., професор

Кулик Л.В.



Підписує _____

Засвідчую _____

Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛМНУ ім. Данила Галицького