

ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Вітовського Ростислава Мирославовича, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, професора кафедри хірургії серця та магістральних судин 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. Серцево-судинні захворювання є однією з головних причин летальних випадків в усьому світі. Основний внесок в її структуру належить ішемічній хворобі серця (ІХС), яка стала найбільшою загрозою для здоров'я населення в усьому світі.

Протягом трьох останніх років зросла поширеність ІХС серед працездатного населення (на 3,1%). Лікування подібного контингенту хворих передбачає своєчасну діагностику та проведення реваскуляризації міокарда (стентування, аортокоронарне шунтування (АКШ)) з подальшою раціональною медикаментозною терапією. На сьогоднішній день кількість центрів, які виконують інвазивні серцеві втручання, в Європі становить 2,4 тис.; коронарографій – більше 4 тис.; стентувань вінцевих артерій – більше 1,5 тис. (на 1 млн населення). У країнах Західної Європи і США показник проведених балонних ангіопластик і стентувань становить 20% – 30% в пацієнтів з ІХС.

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. В даний час вважається загальноновизнаним, що стентування та ангіопластика коронарних артерій (КА) є ефективними методами лікування ІХС, що дозволяють у великому відсотку випадків досягти адекватного відновлення кровотоку у вінцевих судинах, уражених стенозуючим атеросклерозом. При цьому слід зазначити, що черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) здатні забезпечити адекватну реваскуляризацію міокарда і в значній мірі зменшить потребу в хірургічному коронарному шунтуванні, а у деяких пацієнтів бути повноцінною альтернативою АКШ.

Однак незважаючи на впровадження нових технологій і методик в рентген - ендоваскулярних втручаннях при ІХС, використання сучасних

стентів, впровадження вискоєфективних методів фармакологічної підтримки, та накопиченням досвіду фахівців, відсоток великих і дрібних перепроцедуральних ускладнень при проведенні коронарних ангіопластик та стентувань складає 3,9% і 10,4% відповідно. Тому дана проблема є актуальною та має велике значення для практичної медицини і потребує подальшого вивчення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертація є фрагментом комплексної науково – дослідної роботи Державної Установи «Національний Інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова, Національної Академії медичних наук України, «Розробити та вдосконалити методи профілактики та лікування ускладнень при рентгеноендоваскулярних втручаннях у хворих ІХС» (номер держреєстрації 0119U002514). Автор – керівник цієї теми.

Мета дослідження: підвищення ефективності черезшкірних рентгеноендоваскулярних процедур за рахунок зниження відсотка госпітальних 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 в Україні вивчено, узагальнено і систематизовано госпітальні та відстрочені ускладнення при проведенні черезшкірних рентгеноендоваскулярних процедур у пацієнтів з ІХС.

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

При аналізі ускладнень при проведенні ендovasкулярної 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.

Проведено порівняльну характеристику використаних методик реканалізації з описом найбільш частих ускладнень кожної з них. На підставі аналізу даних щодо післяопераційної летальності при використанні різних варіантів стентування визначено і описано найбільш ефективну тактику проведення черезшкірного ендovasкулярного стентування у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда 1-го типу.

Вперше на підставі проведених досліджень виявлено кореляційний взаємозв'язок співвідношення між діаметром КА і діаметром стентів, що

імплантуються, що дало основу для створення алгоритму оптимального підбору розмірів стента при проведенні стентування.

Вперше виявлено та описано предиктори ускладнень рентген-ендоваскулярного стентування, які достовірно визначали нижчий ангиографічний успіх як у ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді у пацієнтів з ІХС після реканалізації КА.

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

В роботі представлено результати глибокого 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 черезшкірного коронарного втручання і може служити показником пошкодження ендотелію коронарних судин після рентген-ендоваскулярних процедур.

В роботі вперше вивчено і описано різні ускладнення, що виникають при проведенні черезшкірних ендоваскулярних процедур у пацієнтів з хронічною оклюзією коронарних артерій (ХКО), на підставі чого визначено ефективність інтервенційних методик, використовуваних для реканалізації ХКО.

Визначено ефективність рентген-ендоваскулярних реканалізацій при ХКО в залежності від виду оклюзованої КА та основні причини безуспішних реканалізацій. Виявлено та описано фактори ризику перипроцедурних ускладнень під час рентген-ендоваскулярної реканалізації ХКО. Створено прогностичну модель ризику розвитку ускладнень та визначено вплив факторів ризику на результати інтервенційних втручань.

Принципово новими є підходи до вивчення інтервенційної реканалізації у пацієнтів з низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Так, в ході проведених досліджень детально описана рентген-ангіографічна характеристика стану коронарного русла у пацієнтів з ІХС з систолічною кардіальною дисфункцією та узагальнено і систематизовано ускладнення рентген-ендоваскулярних операцій у даної категорії пацієнтів. Визначено внутрішньогрупові фактори ризику розвитку відстроченого рестенозу у пацієнтів з вихідною низькою ФВ ЛШ.

В ході виконання роботи виявлені клініко-анамнестичні фактори ризику розвитку рестенозу при рентген-ендоваскулярних операціях у пацієнтів з малим діаметром КА та причинно-наслідковий взаємозв'язок між діаметром

КА та ризиком розвитку підгострої оклюзії стента у відстроченому післяопераційному періоді.

На основі методу логістичного регресійного аналізу в роботі були визначені незалежні предиктори, які викликають спазм і (або) оклюзію а. *radialis* при її використанні в якості судинного доступу. В роботі проведено детальний порівняльний аналіз використання різних судинних доступів з описом найбільш частих ускладнень, що виникають при цьому, і виявлено незалежні фактори смертності пацієнтів у відстроченому періоді після інтервенційних втручань.

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

На підставі отриманих даних розроблено високоінформативний комплекс лікувально-профілактичних заходів з попередження і лікування ускладнень, що виникають при проведенні ендоваскулярних 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 вивчених співвідношень між залишковим стенозом після імплантації стента, ФВ ЛШ, вихідним кровотоком і діаметром КА, розроблена методика оптимального підбору стентів для зменшення відстрочених ускладнень стентування.

За результатами дослідження ендотеліального стану коронарного русла у пацієнтів з ІХС визначено маркер ендотеліальної дисфункції, який достовірно визначає вплив різних ендоваскулярних методик на ендотелій вінцевих судин і є предиктором можливих ускладнень, що дозволило розробити та впровадити в практику методику профілактики і лікування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ІХС при проведенні рентген-ендоваскулярних процедур.

На підставі вивчення ускладнень, що виникають при проведенні черезшкірних ендоваскулярних процедур у пацієнтів з ХКО, розроблено протоколи проведення рентген-ендоваскулярної реканалізації у даної когорти

пацієнтів і алгоритми інтервенційних методик, що дають найбільш ефективний результат при лікуванні даної патології.

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.

В ході виконання роботи виявлено вплив тактичних особливостей оперативної процедури на частоту розвитку рестенозу при рентген-ендоваскулярних операціях у пацієнтів з малим діаметром КА, що дало підстави для створення практичних рекомендацій з інтервенційних втручань у даній категорії пацієнтів.

В результаті проведених досліджень, було виведено чутливість і специфічність для співвідношення внутрішнього діаметра променевої артерії / зовнішнього діаметра направляючого катетера, в результаті чого було розроблено і впроваджено рекомендації щодо зниження ймовірності спазмів радіальної артерії при трансрадіальному доступі. 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 рентген-ендоваскулярного 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 обґрунтованості 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. Усі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, прийнятому у НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України для даної категорії хворих, який

був схвалений Комітетом з етики НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України. Коректне використання сучасних методів статистичної обробки сприяло правильній інтерпретації результатів. 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 підтверджені на практиці.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Наукові та прикладні результати дисертації достатньо повно висвітлені в опублікованих роботах і авторефераті. В наукових статтях, опублікованих в співавторстві, участь здобувача полягала в бібліографічному пошуку, інструментальних дослідженнях, статистичній обробці отриманих результатів, аналізу результатів, формулюванні висновків. За темою дисертації опубліковано 22 друковані праці, у тому числі 22 статті у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата або доктора наук. 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.

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) містить результати аналізу актуальних публікацій, що присвячені темі дослідження. Наведена історія розвитку інтервенційних методів діагностики та лікування захворювань коронарних артерій. Містить 7 підрозділів, в яких окремо розглядаються питання ускладнень при ендоваскулярних 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 ендоваскулярної 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 чресшкірної рентген - ендоваскулярної 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 перипроцедурних ускладнень під час рентгенендоваскулярної реканалізації хронічних оклюзій коронарних артерій та менеджмент проведення рентгенендоваскулярної реканалізації у пацієнтів з хронічною

оклюзією коронарних артерій. Розділ гарно ілюстрований матеріалом власних спостережень. Суттєвих недоліків у розділі не виявлено.

Сьомий розділ (ускладнення при рентгеноендоваскулярній 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 рентгеноендоваскулярних операцій у хворих з ішемічною хворобою серця і фракцією викиду лівого шлуночка менше 40%. Також проаналізована порівняльна характеристика відстрочених ускладнень після проведення рентгеноендоваскулярних 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 кардіохірургів.

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

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

1. У 14% хворих діагностовано аневризму ЛШ. Яка тактика? Причиною фатального результату став незадовільний ангиографічний результат. Що таке зниження?
2. Чому стенти з медикаментозним покриттям в більшій ступені індукують гострий запальний процес в порівнянні з металевими стентами?

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.
Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають вимогам МОН України. Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації та автореферату немає.

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 обгрунтоване та запропоноване нове 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.

Професор кафедри хірургії серця та магістральних судин

Національний університет охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Вітовський Р. М.

Вітовський Р. М. засвідчує
чл. секретар С. В. Вітовський