В І Д Г У К

офіційного опонента доктора медичних наук, Лекана Романа Йосиповича, професора кафедри хірургії № 2 Тернопільського Державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, на дисертацію Максименка Андрія Віталійовича «Рентгенендоваскулярні операції при вроджених вадах серця у немовлят», 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 доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Актуальність дисертації підтверджена тенденціями розвитку сучасної серцево-судинної хірургії, які в значній мірі спрямовані на впровадження малоінвазивних транскатетерних ендоваскулярних технологій.

Особливо важливо поширювати малоінвазивні операції в хірургію новонароджених, для яких головними обмежуючими факторами лікування є вага, а також незрілі системи підтримки гомеостазу і компенсації післяопераційного стресу в ранньому віці. Дослідження і розробки останніх років спрямовані на розширення можливостей рентген-ендоваскулярних методів корекції ВВС, як альтернативи кардіохірургічним втручанням, особливо – втручанням в умовах штучного кровообігу.

Дисертаційна робота А.В. Максименка узагальнює і критично осмислює проблему рентгенендоваскулярної хірургії новонароджених, а також унікальний практичний досвід автора. Вона є першим повним та всебічним вітчизняним дослідженням даної проблеми. Робить вагомий внесок в удосконалення стандартів надання кардіохірургічної допомоги при ВВС у дітей, яких в Україні народжується близько 5 тисяч щороку. Особливої актуальності робота набуває тому, що присвячена малоінвазивним втручанням у дітей до одного року. Корекція вроджених вад в такому ранньому віці є найбільш виправданою, хоча проблема ендоваскулярного лікування була мало дослідженою до написання даної роботи.

Метою дослідження було підвищення ефективності кардіохірургічного лікування вроджених вад серця шляхом вирішення проблеми доказового застосування та вдосконалення методів рентгенендоваскулярної корекції порушень кровообігу у дітей першого року життя.

Робота пов'язана з державними чи галузевими науковими програмами і виконана у відповідності з основними напрямками науково-практичної роботи ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» та є фрагментом НДР «Ендоваскулярні втручання у дітей, що перенесли кардіохірургічні операції з приводу складних вроджених вад серця» (термін виконання 2014-2016 рр., № державної реєстрації: 0114U000792, шифр теми ГК.14.00.183) та «Розробити технології РЕВ лікування складних та критичних вроджених вад серця з вентрикуло-артеріальною обструкцією у дітей першого року життя» (термін виконання 2017-2019 рр., № державної реєстрації: 0117U002450, шифр теми ГК.17.00.23), до виконання яких був залучений дисертант.

Наукова новизна отриманих результатів. Для автора роботи характерним є новаторство. Його кандидатська дисертація, присвячена процедурам атріосептостомії під ультразвуковим контролем була першою в Україні роботою про застосування ультразвуку для контролю РЕВ процедур.

Дисертація на здобуття ступеня доктора наук є новим кроком для вирішення інших, ще більш важливих науково-практичних проблем. Робота А.В. Максименка є підсумком особистого досвіду і науковим осмисленням технологічного рівня вітчизняної рентгенангіохірургії з точки зору більш ефективного лікування ВВС у немовлят.

Виконана робота є першим науковим обґрунтуванням сучасної теоретико–методологічної концепції рентгенендоваскулярного лікування ВВС у дітей першого року життя, ефективність якої підтверджена великим клінічним досвідом автора.

Вперше досліджені і чітко визначені покази до РЕВ методів. Вказане їх місце в послідовному хірургічному лікуванні ВВС, починаючи з періоду новонародженості.

В роботі застосовані нові, сучасні інструменти обробки клініко-фізіологічних і морфо-функціональних даних. Завдяки їх професійному застосуванню вперше створені прогностичні моделі, які дозволяють на основі кількісного аналізу передопераційних характеристик достовірно передбачувати ступінь повноти корекції окремих вад серця. Передбачуваність наслідків втручання на передопераційному етапі є наріжним каменем традиційної хірургії. До написання даної дисертації це питання залишалося відкритим у наданні ендоваскулярної кардіохірургічної допомоги дітям першого року життя.

Вперше виявлені чинники, які впливають на ефективність транскатетерної анатомічної та гемодинамічної корекції ВВС у немовлят, та їх прогностичне значення. Це підвищило передбачуваність перебігу захворювання, дозволило прогнозувати динаміку подальшого розвитку вади в ранньому та віддаленому періодах спостереження, а також надало можливість своєчасно планувати повторні операції. Отримані в роботі нові результати особливо важливі саме для немовлят, зміни гемодинаміки і анатомії для котрих є вирішальними, враховуючи швидкий соматичний ріст. З цієї причини розробка інструментів прогнозування і планування для даної вікової групи є унікальним внеском в кардіохірургію ВВС.

Вперше в Україні розроблені і впроваджені нові технології: стентування відкритої артеріальної протоки та її закриття оклюдерами у немовлят; статичної балонної атріосептостомії; а також, невідомі раніше технічні прийоми при корекції анатомічно складних вроджених вад серця. Ці технології всебічно досліджені, доведена їх безпечність і ефективність та вперше запропоновані рекомендації до їх використання, що створює додаткові лікувально-діагностичні можливості для всіх фахівців галузі і їх пацієнтів.

Найважливіші розробки автора захищені патентами на корисну модель (№80222, № 99445, №122301, №102099), що є беззаперечним свідченням їх новизни.

Практичне значення результатів дослідження. Виконана робота є всебічним науковим обґрунтуванням технології рентгенендоваскулярного

лікування ВВС у немовлят. Вона охоплює всі практичні аспекти методик корекції кожної вади, а саме: протоколи діагностичної катетеризації та ангіографії; покази і протипокази до РЕВ корекції; оцінку повноти і ефективності виконаної корекції; прогноз ранніх і віддалених результатів можливого втручання на основі передопераційних показників; передбачення перспектив при оптимальних і субоптимальних результатах; вірогідність можливих повторних втручань; технічні правила і нюанси виконання кожної процедури; протоколи передопераційної підготовки і післяопераційного ведення немовлят з ВВС – впроваджені і перевірені автором на власному досвіді рентген-ангіохірурга.

Розроблені методики підвищують ефективність і безпечність хірургічного лікування, скорочують рентген-навантаження на пацієнта та персонал, а також зменшують ризик ускладнень. В більшості випадків впроваджені методи є ефективною і безпечною альтернативою хірургічним операціям, в тому числі із штучним кровообігом, що значно зменшує периопераційний стрес намовлят, скорочує їх перебування у стаціонарі.

Розроблені автором технічні прийоми, опановані і впроваджені в практику нові транскатетерні втручання дозволяють розширити діапазон використання малоінвазивних методик у дітей раннього віку, малої ваги та при анатомічно складних вадах, які раніше потребували виконання лише кардіохірургічних, більш травматичних і небезпечних операцій. Опановані автором методики, наприклад стентування і закритття відкритої артеріальної протоки – є основою для більш широкого їх впровадження при інших вадах.

За своїм практичним значенням дана робота є значним кроком в напрямку імплементації нової європейської концепції: профілактичної, передбачуваної і персоніфікованої медицини. Важливе значення має той факт, що подібний підхід вперше використаний в Україні саме для лікування вроджених вад серця у немовлят із застосуванням високотехнологічних транскатетерних РЕВ втручань.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у ДУ «НПМЦДКК МОЗ України», у відділеннях хірургії вроджених та набутих вад серця ДУ «Національного Інституту серцево-судинної хірургії НАМН України імені М.М. Амосова», відділенні хірургічного лікування вроджених вад серця ДУ «Інститут серця МОЗ України», ДУ «ІНВХ імені В.К. Гусака НАМН України», КЗ «Дніпровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії».

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні дослідження даної наукової роботи виконані переважно в умовах відділення ендоваскулярної хірургії та відділення кардіології, що є запорукою якісної лабораторної і клінічної практики, пов'язаної з використанням найсучаснішого, високотехнологічного і сертифікованого діагностичного обладнання, яке забезпечило об'єктивність отриманої інформації і вимірюваних характеристик.

Дисертаційна робота охоплює спостереження 784 пацієнтів і основана на сучасному клінічному досвіді одного лікувального закладу і власному практичному досвіді автора (361 операція у немовлят) за період останніх 13 років (2005-2017 рр.). Це забезпечило однорідність методів обстеження, дослідження, периопераційного ведення, консервативного лікування всієї групи,

що було важливою умовою виключення факторів зовнішнього впливу і запорукою стандартизації умов наукових спостережень. Представлений в роботі клінічний досвід транскатетерного лікування немовлят з вродженими вадами серця є одним з найбільших серед відомих вітчизняних і закордонних центрів дитячої кардіохірургії. За обсягом і кількісними характеристиками матеріал клінічних досліджень дозволив використати сучасні пакети статистичних програм для його обробки та сучасні інформаційні технології, які забезпечили достовірність розрахунків і математичних моделей.

Мета роботи всебічно обґрунтована, лаконічно визначена і актуальна. Завдання роботи чітко сформульовані і розкривають алгоритм досягнення поставленої мети. Вони виконані в повній мірі. Отримані на етапах діагностики і лікування кількісні і якісні характеристики пацієнтів, а також їх морфо-функціональні особливості, всебічно проаналізовані (із застосуванням, в тому числі, математичної обробки даних), критично осмислені і забезпечили всебічне обґрунтування наукових результатів, які є свідченням вирішення важливої проблеми визначеної в меті роботи. Основні положення і висновки роботи обґрунтовані методологічно коректним виконанням наукових досліджень і їх всебічним і повним осмисленням, а також результатами їх практичного впровадження і власним професійним досвідом автора.

Дисертаційна робота є підсумком тривалого (понад 10 років) етапу становлення рентгенендоваскулярної хірургії новонароджених. В роботі вирішена і узагальнена важлива для серцево-судинної хірургії науково-практична проблема малоінвазивного лікування серцевих вад у немовлят. Робота містить доказові фундаментальні положення і практичні результати, які свідчать про високий професійний рівень її автора.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертації опубліковано 28 робіт: 20 статей у фахових виданнях (10 – індексовані у наукометричних базах), 1 – в іноземному журналі, 3 тези доповідей, 4 патенти на корисну модель. Наукові та прикладні результати дисертації висвітлені в опублікованих роботах і авторефераті. Автореферат написаний у відповідності до вимог, відображає зміст дисертації, її основні положення та висновки.

Дисертація цілком відповідає своїй назві, написана в класичному стилі та викладена на 407 сторінках машинописного тексту, основний зміст роботи – на 308 сторінках. Складається з анотації, вступу, 8 розділів, заключення, висновків, списку використаних джерел літератури, який містить 441 найменування, 42 з них на кирилиці, 399 на латиниці, та додатків. Роботу ілюстровано 49 рисунками, документовано 51 таблицею та 7 формулами.

Вступ містить всі необхідні елементи визначені вимогами МОН України до оформлення дисертації, які включають: обґрунтування актуальності дослідження, визначення мети та поставлених задач, висвітлення наукової новизни та практичного значення роботи. Відображають зв'язок роботи з науковими темами та впровадження результатів в практику. Безпосередньо автором проведено ендоваскулярні операції у половини з 784 досліджуваних пацієнтів, що наряду з проведеною науковою роботою та опублікованими

працями підтверджує його вагомий особистий внесок в представлене дослідження.

Розділ 1. Огляд літератури. В розділі автором висвітлені питання епідеміології вад серця та їх впливу на демографічні та статистичні показники, які характеризують рівень розвитку країн світу, в тому числі України. Представлено історію ендоваскулярної хірургії, активний розвиток якої припадає саме на останні десятиріччя. На основі доступних рекомендацій та публікацій представлених в доступних сучасних спеціалізованих виданнях визначено існуючі проблеми для кожної окремої ендоваскулярної методики корекції вад серця. Представлена в розділі інформація підтверджує гостру потребу систематизації, аналізу діагностичних і лікувальних методів та процедур інтервенційної кардіології у немовлят. Представлений автором огляд великого обсягу літературних даних, якість їх систематизації та чітке визначення існуючих проблем підтверджують високий рівень його професійної освіченості та ретельну підготовку до проведення дослідження. ***Зауважень до розділу немає.***

Розділ 2. Матеріал та методи дослідження. Обсяг матеріалу, покладеного в основу дослідження, вражає не тільки кількістю досліджуваних пацієнтів, а і розмаїттям досліджуваних груп. Матеріал роботи охоплює 784 випадки - пацієнти віком до одного року, які розділені на підгрупи (5) відповідно до кількості типів досліджуваних ендоваскулярних операцій. Подібне групування пацієнтів, яке на першу лінію розподілу ставить тип втручань, є логічним, спрощує систематизацію та дозволяє уникнути плутанини, яка пов'язана з великим спектром нозологічних одиниць вродженої патології, досліджуваної у роботі.

При описанні використаних діагностичних методів особливу увагу в розділі приділено діагностичній катетеризації. Цей метод ретельно описаний з відображенням показів, методики проведення втручання, варіантів транссудинних доступів та особливостей анестезіологічного забезпечення. В той же час, стандартні методики проведення ендоваскулярних операцій представлені у подальших розділах присвячених саме цим втручанням. Така структура значно спрощує сприйняття інформації, оскільки зберігає логічну послідовність викладення матеріалу по кожному окремому типу втручань.

Разом з великою кількістю пацієнтів, застосування сучасних методів діагностики та ендоваскулярного лікування в умовах одного кардіохірургічного центру з усталеними традиціями, а також використання необхідних методів статистичної обробки даних не залишають сумніву в обґрунтованості і достовірності наукових положень і висновків отриманих в результаті роботи. ***Зауважень до розділу немає.***

Розділ 3. Роль і місце рентгенендоваскулярних втручань в лікуванні вроджених вад серця. В даному розділі автор всебічно досліджує потребу в ендоваскулярних втручаннях серед 37 тисяч пацієнтів, які звернулись по допомогу в дитячий кардіоцентр за сім років. Проведений автором аналіз підтверджує провідну роль ендоваскулярних втручань в наданні допомоги немовлятам з вадами серця. В результаті аналізу даних державної служби статистики України та визначеної автором ролі перкутанних операцій в комплексі кардіохірургічної допомоги, підтверджений їх достовірний вплив на

показник малюкової смертності в Україні. Представлений в розділі матеріал додатково обґрунтовує значимість роботи та готує читача до подальшого дослідження кожного окремого типу операцій. ***Зауважень до розділу немає.***

Розділ 4. Результати застосування та показники ефективності балонної вальвулопластики при ВВС у немовлят. Розділ присвячено аналізу результатів застосування балонної вальвулопластики в лікуванні вад серця у немовлят. Він включає чотири підрозділи. В них детально досліджена роль цієї операції у кардіохірургічному лікуванні вад, які найчастіше потребують інтервенцій. Варто відзначити велику кількість пацієнтів, які були досліджені при оцінці ефективності втручань при: стенозі клапана легеневої артерії - 238, атрезії легеневої артерії з інтактною міжшлуночоковою перегородкою - 41, тетераді Фалло - 121 та аортальному стенозі - 76 пацієнтів. Представлений досвід є одним з найбільших серед опублікованих сучасних досліджень по кожній нозологічній одиниці. В розділі наведена детальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів. Проаналізований вплив процедур на зміни анатомо-морфологічних показників безпосередньо після втручання та у віддаленому періоді, окремо у новонароджених та немовлят старшого віку. Визначені фактори, які впливають на ефективність операцій, на вірогідність субоптимальних результатів в ранньому та віддаленому післяопераціному періодах. В результаті глибокого статистичного аналізу представлено прогностичні моделі, які дозволяють визначити вірогідність субоптимального ефекту та потребу в додаткових кардіохірургічних операціях при подальшому спостереженні. Розроблені та вдосконалені покази до проведення операцій. Оптимізовані методики діагностичної катетеризації та проведення операцій при типовій, а також складній анатомії вад, яка обмежує можливості ендоваскулярної хірургії. Запропоноване вдосконалення післяопераційного лікування пацієнтів та впроваджені нові ендоваскулярні методики, які дозволили знизити ризик реінтервенцій в ранньому післяопераційному періоді та уникнути додаткових операцій з хірургічної оптимізації легеневого кровотоку. Матеріал розділу викладено чітко, зрозуміло та послідовно. ***Зауважень до розділу немає.***

Розділ 5. Результати застосування та показники ефективності балонної ангіопластики при ВВС у немовлят.

Розділ присвячено аналізу результатів застосування балонної ангіопластики в лікуванні вадах серця у 266 немовлят. Складається з двох підрозділів, які мають структуру подібну до попереднього розділу та присвячені дослідженню ангіопластики в кардіохірургічному лікуванні коарктації аорти та дистальних стенозів легеневої артерії. Як і в попередньому розділі проведено ретельний аналіз ефективності та безпечності цих операцій в результаті якого визначені анатомо-функціональні чинники, що достовірно впливали на їх ефективність в безпосередньому та віддаленому періодах. Створені моделі які дозволяють прогнозувати потребу в реопераціях. Вдосконалені покази до їх виконання, оптимізовані методики операцій. Проведено порівняльний аналіз ендоваскулярних методів лікування в порівнянні з альтернативними – хірургічними. Вдосконалений підхід в лікуванні пацієнтів, який збільшив частку операцій з кращими результатами на першому етапі надання кардіохірургічної допомоги у немовлят. ***Зауважень до розділу немає.***

Розділ 6. Результати застосування та показники ефективності стентування артеріальної протоки при ВВС у немовлят. В даному розділі автором роботи представлене перше впровадження в клінічну практику України нового та вкрай важливого для сучасної кардіохірургії методу стентування артеріальної протоки при ціанотичних вадах серця. Цей паліативний метод збагачення легеневого кровотоку імплементовано у найбільш складних та контроверсійних, з точки зору лікування, вроджених вадах серця: тетраді Фалло з незливними гілками легеневої артерії, атрезії легеневої артерії III типу та при вадах з вторинною гіпоплазією правих відділів серця. Такі пацієнти представляли найбільшу складність в кардіохірургічному лікуванні, пов'язаному з дуже високим ризиком летальності та ускладнень. В розділі детально описана методика, її ефективність, перепони з якими зіткнувся автор та шляхи їх подолання на етапі впровадження. Результати, отримані автором, вказують на те що ендоваскулярні операції, при цих вадах, замінять більш ризиковані паліативні класичні кардіохірургічні операції. Це значно зменшить ризик та підвищить ефективність етапного кардіохірургічного лікування. Впровадження методу стентування при вадах серця у новонароджених та немовлят створює сприятливі перспективи в наданні допомоги дітям з найбільш складною серцево-судинною патологією та відкриває нові можливості для подальшого розвитку галузі та наукових досліджень. ***Зауважень до розділу немає.***

Розділ 7. Результати застосування та показники ефективності ендоваскулярного закриття артеріальної протоки у немовлят. Розділ присвячено першому досвіду використання пристроїв для закриття артеріальної протоки у 12 немовлят. Описані стандартні та модифіковані автором методики закриття артеріальної протоки різними транскатетерними інструментальними технічними засобами доступними в Україні. Позитивні безпосередні та віддалені результати, отримані автором при поширенні на цю когорту пацієнтів показів до втручання, створюють альтернативні хірургічним, більш безпечні, можливості надання допомоги дітям з патологічними судинними комунікаціями. Це підтверджують роботи автора про перший досвід закриття патолоігчних коронаро-серцевих сполучень та аорто-легеневих колатералей при лікуванні вад серця у немовлят. ***Зауважень до розділу немає.***

Розділ 8. Результати застосування та показники ефективності статичної балонної атріосептостомії при ВВС у немовлят. За даними ряду публікацій присвячених статичній балонній атріосептостомії у дітей та дорослих ефективність цього втручання є низькою. Проте, аналізуючи вперше в Україні, досвід цих операцій, автор доводить їх досить високу безпечність та ефективність саме у немовлят із значною рестрикцією на міжпередсердному рівні. Завдяки, описаній в розділі, методиці збільшення міжпередсердного сполучення, з використанням балон-катетерів великого діаметру, вдалося уникнути відкритих кардіохірургічних операцій з паліативного розширення міжпередсерного сполучення у 75% пацієнтів. Представлені результати використання методу у немовлят є кращими порівняно з представленими в літературі даними ефективності у старших пацієнтів. Таким чином, завдяки дослідженню було знайдено цільову когорту пацієнтів статична атріосептостомія для яких є операцією вибору, та заміщує більш ризиковані альтернативні операції. ***Зауважень до розділу немає.***

В «**Заключенні**» представлено узагальнення основних положень результатів дисертаційної роботи. Вони повністю відповідають меті та узгоджуються із завданням роботи.

Висновки сформульовані конкретно, логічно витікають зі змісту дисертації та відображають в повному обсязі основні результати дослідження.

Зауваження: Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають вимогам МОН України. Основні положення автореферату та дисертації ідентичні. Принципові зауваження до змісту і оформлення дисертації та автореферату відсутні.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою Максименка А.В. виникли наступні запитання:

1. Робота охоплює 13-річний період спостережень, чи є досліджувані хворі послідовними?

2. Які основні критерії включення і виключення Ви використовували при формуванні бази даних з достатньо різнорідними групами пацієнтів?

3. В результаті застосування методу стентування артеріальної протоки досягнуто добрих результатів у пацієнтів з вкрай важкими вадами серця, проте досліджувана група є невеликою, з чим це пов'язано, і чи відбувається більш широке застосування методу в подальшій практиці?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація Максименка Андрія Віталійовича «Рентгенендоваскулярні операції при вроджених вадах серця у немовлят» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею. В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми доказового застосування та вдосконалення методів рентгенендоваскулярної корекції порушень кровообігу у дітей першого року життя.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хірургія. Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових фахових виданнях і пройшли належну апробацію.

За актуальністю, рівнем наукової новизни та практичним значенням дисертація відповідає вимогам п.п. 9, 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова КМ України № 567 від 24.07.2013р.), які висуваються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Професор кафедри хірургії № 2 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського,

д.мед.н. Лекан Р.Й.

Власний підпис завіряю
Начальник відділу кадрових питань
Тернопільського медуніверситету

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

д. мед. н., професор Герасимюк І.С.