

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук Максименка Андрія Віталійовича,
медичного директора ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України»

на дисертаційну роботу Ісаєнка Володимира Владиславовича «Сучасні методи
діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами серця різного
генезу» подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія

Актуальність обраної теми. Серед кардіохірургічних пацієнтів хворі з пухлинами серця (ПС) спостерігаються до 2% випадків, дослідженню проблем діагностики, диференційної діагностики та розробці сучасних методів хірургічного лікування даної патології присвячена дисертація Ісаєнка В.В.. На сьогодні методом вибору в лікуванні ПС є хірургічна корекція, цей метод потребує вдосконалення, розробки нових методик за для забезпечення високої ефективності операцій та зниження ризику виникнення ускладнень в післяопераційному періоді. Дане захворювання відрізняється розмаїттям морфологічних форм, анатомо-топографічних характеристик і відповідно складною для верифікації пухлини клінічною симптоматикою, що вимагає використання широкого спектру діагностичних заходів, та розробки оптимальної системи їх впровадження для ефективного виявлення та оцінки даної патології. Питання розвитку рецидивів новоутворень залишається актуальним на теперішній час, про що свідчать сучасні літературні дослідження. Тому головною проблемою кардіохірургії є забезпечення радикальності втручання з найкращими віддаленими результатами. Наразі єдиного оптимального протоколу направлено на комплексне вирішення цих питань немає, а підходи різняться в залежності від особливостей лікування у кожному окремому закладі.

Необхідність в удосконаленні існуючих методів діагностики та вибору оптимальної тактики хірургічного лікування ПС, що запобігають можливим ускладненням, які впливають на безпосередні та віддалені результати операцій, лишається актуальним. Залишаються невирішеними основні проблеми вдосконалення методик хірургічних операцій, шляхи підвищення ефективності, безпеки та радикальності втручань. Таким чином, наведені дані свідчать про високу актуальність та доцільність розробки системи діагностики, диференційної діагностики та хірургічного лікування ПС.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і наукова новизна. За своєю метою, завданням, об'єктом, предметом, методами дослідження, структурою, дисертаційна робота Ісаєнка В.В. «Сучасні методи діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами серця різного генезу» може бути віднесена до категорії одноцентрових комплексних клініко-хірургічних досліджень. Результати дисертації орієнтовані на підвищення ефективності надання кардіохірургічної допомоги пацієнтам із ПС шляхом розробки сучасної системи діагностики та лікування ПС, яка сприяє зниженню ризику операції, покращенню безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих із ПС різного генезу.

Реалізація мети дисертаційного дослідження здійснювалася шляхом правильного формулювання завдань дослідження та їх виконання, коректному вибору об'єкту і предмету дослідження. Використана автором методологія забезпечила системний підхід до удосконалення існуючих методів діагностики та вибору оптимальної тактики хірургічного лікування ПС, що дозволило запобігти ряду ускладнень і суттєво покращити безпосередні та віддалені результати операцій.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, отримані на достатньому фактичному матеріалі (1012 випадків), який був одержаний за рахунок реалізації провідних положень доказової медицини, а саме за рахунок застосування сучасних широко апробованих методів дослідження, що відповідає принципу можливості відтворення якісних і кількісних показників отриманих під час дослідження.

Новизна наукових положень, загальнонаціональне або світове значення. Найвагомішими результатами, які характеризують наукову новизну роботи, є те, що *вперше*:

–автором розроблено ефективну систему діагностики, диференційної діагностики та хірургічного лікування пацієнтів с ПС на підставі аналізу великого клінічного матеріалу, який включає 110 випадків лікування та подальшого спостереження пацієнтів із неміксомними ПС, а також 902 хворих із СМ;

–визначено особливості перебігу ПС та клінічні симптоми пацієнтів з ПС, які дозволяють запідозрити наявність новоутворення;

–визначено ефективність спеціальних методів дослідження для виявлення ПС (УЗД, КТ і МРТ);

–сформовано основні хірургічні принципи, спрямовані на профілактику фрагментації новоутворення під час його видалення для запобігання матеріальній емболії;

–на підставі аналізу безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування НПС визначено причини шпитальної летальності;

–розроблено та впроваджено в практику методику виконання операцій у пацієнтів із ЗПС, спрямовану на зменшення частоти післяопераційних ускладнень;

–визначено частоту, причини та характер ураження клапанного апарату при СМ та визначено методи хірургічної корекції з урахуванням можливості клапанозберігаючих операцій;

–доведено, що радикальність видалення СМ багато в чому залежить не лише від об'єму висічення уражених тканин, але й від радикальності обробки судин, що живлять новоутворення;

–визначено, що ознаки порушення мозкового кровообігу, які можуть бути спровоковані фрагментацією ПС, не можуть бути протипоказами для виконання термінових операцій щодо видалення ПС.

Практичне значення. Одержані протягом дисертаційного дослідження результати стали підґрунтям для удосконалення наявної системи кардіохірургічної допомоги, зокрема:

- удосконалено методи діагностики та хірургічного лікування ЗПС, сучасні заходи представлені у роботі, дозволили зменшити шпитальну летальність з 33% до 4,8%, доведена необхідність невідкладного проведення цільової хіміотерапії вже

в ранньому післяопераційному періоді для збільшення тривалості життя пацієнтів з ЗПС;

- доведено, що при виконанні операцій з приводу неміксомних ПС слід використовувати сучасні технічні методики за для досягнення гемодинамічної ефективності операції, а також враховувати необхідність виконання трансплантації серця як максимально радикального методу хірургічного лікування зазначеної патології.

- у випадках великих СМ, треба звертати увагу на стан клапану та враховувати це при формуванні операційної тактики. При ПС можуть виникати емболічні ускладнення, що повинно насторожувати кардіологів та інших фахівців, особливо у пацієнтів молодого віку для якнайшвидшого виявлення пухлини та термінового хірургічного лікування. При проведенні операцій з приводу рецидивів СМ слід використовувати весь арсенал хірургічних методик, в тому числі техніку для ендоскопічних втручань, що може полегшити виконання операцій в важкодоступних відділах серця.

Результати дослідження **впроваджені в практику** в закладах охорони здоров'я: у відділі хірургічного лікування поліорганної патології та кардіохірургії ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», у відділенні кардіохірургії Херсонської обласної клінічної лікарні (2019, 2020, 2021 роки), у відділенні кардіохірургії ДУ «Національний інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» (2019р.), у відділі трансплантації та хірургії серця ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології» ім. О.О. Шалімова (2022 р.), у відділенні кардіохірургії Полтавського обласного кардіологічного диспансеру (2023р.). Основні наукові та практичні положення впроваджені в навчальний процес на кафедрі хірургії серця та магістральних судин НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача полягає в тому, що ідея дисертаційної роботи, обґрунтування мети, завдань та методів їх вирішення належать дисертанту, саме дисертантом особисто проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дослідження, патентно-інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, розробка та створення комп'ютерної бази даних пацієнтів із ПС, підготовлено до друку наукові публікації та заявки на винаходи, особисто брав участь у хірургічному лікуванні більшості пацієнтів з даною патологією, провів статистичну обробку даних, узагальнив результати дослідження, розробив інноваційні підходи щодо запобігання ризику розвитку ускладнень та сформулював висновки.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Основні наукові результати дисертації викладено у повному обсязі у 26 публікаціях, які відносяться до фахових видань (серед них 6 опубліковано у виданні категорії «А», що індексується у Scopus), що відповідає вимогам Наказу МОН України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» (23.09.2019 № 1220) та п.8 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України №1197 від 17.11. 2021 р.). Обсяг статей варіює від 4 до 10 сторінок, що є достатнім для презентації результатів дослідження. Десять тез доповідей у наукових збірниках конференцій та форумів та 5 деклараційні патенти на корисну

модель (Україна) та 1 авторське право на твір, які додатково відображають наукові результати дисертації. Матеріали дисертації викладені академічною українською мовою з коректним використанням медичної термінології.

Аналіз змісту, наукової та літературної якості матеріалу і стилю дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату та основних положень дисертації. Дисертаційна робота написана з дотриманням класичної структури, її текст при ознайомленні легко сприймається, рукопис оформлено згідно чинних вимог. Дисертація складається із традиційних розділів: анотації, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та 2 додатків. Загальний обсяг дисертації становить 348 сторінок, з яких до обсягу основної частини належить 317 аркушів, містить 29 таблиць та ілюстрована 130 рисунками.

Істотні зауваження до оформлення дисертації відсутні. Матеріал викладений в авторефераті дисертації у повній мірі відповідає змісту дисертаційного рукопису.

У **Вступі** обґрунтована тема дисертаційного дослідження, наводяться мета, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, які забезпечили їх виконання. Представлена наукова новизна, теоретичне і практичне значення дисертаційної роботи. Також у вступі наведені дані про особистий внесок здобувача, кількість публікацій за темою дисертації та апробація отриманих результатів.

Перший розділ «Огляд літератури» представлений аналітичним оглядом літературних джерел з обраної тематики. В огляді наведені відомості про сучасний стан проблеми з визначення розвитку кардіохірургічної науки за напрямком хірургії пухлин серця (ПС), яка обумовлена розвитком та вдосконаленням як штучного кровообігу, так і захисту міокарда від ішемії. Ефективність оперативних втручань зростала відповідно до розвитку діагностики, зокрема ехокардіографії (ЕхоКГ) у 1980-х роках, а потім КТ та МРТ у 1990-2000-х роках. Даний огляд літератури розділено в контексті проблем ПС: 1) частота реєстрації ПС; 2) класифікація ПС; 3) клінічні прояви та діагностика ПС; 4) хірургічне лікування ПС; 5) пухлини серця та звивистість вінцевих артерій (ЗВА).

Огляд літератури має структуру, яка повністю відображена у змісті дисертації. Завершується аналітичний огляд літератури висновками, в яких автор доводить актуальність і перспективність дослідження. В результаті проведеного аналітичного огляду літератури, дисертант обґрунтовано приходить до висновку, що реалізація поставленої мети у повній мірі відповідає сучасному стану вивчення проблеми, а її досягнення сприятиме розробці ефективної системи діагностики та лікування ПС, спрямованої на зниження ризику операції, покращенні безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих із ПС різного генезу.

Зауваження до розділу: Розділ «Огляд літератури» зроблено із зовнішньою кількістю літературних посилань, в яких дещо дублюється опис клінічних проявів пухлин серця та методи їхньої діагностики. Тому і кількість сторінок розділу дещо завищена.

Другий розділ дисертації «Матеріали та методи дослідження» надає повне уявлення про проведений обсяг виконаного дисертаційного дослідження. Представлені критерії включення у дослідження його учасників та принципи їх розподілу на групи спостереження і контролю (порівняння). Вичерпно викладено

походження учасників дослідження, наведені загально статистичні відомості про кожену групу. Традиційно представлена інформація про використані у дослідженні методи: анкетування, клініко-антропологічного дослідження; аналіз інформації із первинної облікової документації; клінічні; математико-статистичні.

Слід відмітити ретельність наведення інформації про застосовані методи, в тому числі статистичні, нормативних документів тощо, все вищеперераховане доводить легку відтворюваність отриманих результатів в дисертаційному дослідженні. Великий матеріал дослідження, 1012 послідовних пацієнтів, та сучасні методи отримання і аналізу інформації підтверджують відповідність роботи сучасним вимогам до наукових робіт, і достовірність описаних у подальших розділах результатів.

В третьому розділі «Неміксомні доброякісні пухлини серця (НДПС)» представлено клінічний аналіз групи спостереження 40 пацієнтів із неміксомними доброякісними пухлинами серця (НДПС), що склало 4,0% від 1012 послідовних пацієнтів із ПС.

В результаті клініко-антропологічного дослідження автор приходить до висновку, що значна різноманітність розмірів, локалізацій, відношення до клапанних структур серця НДПС, можливість перекривання кровообігу в камерах серця та фрагментації цих новоутворень впливає на здатність імітувати клінічні симптоми як набутих вад серця, так і інших патологічних процесів. Задля диференційної діагностики НДПС важливо використання візуалізаційних методів дослідження (ЕхоКГ, КТ, МРТ), які спроможні виявити наявність пухлини, визначити причину клінічних проявів і порушень кровообігу. Визначення тактики хірургічного лікування та терміновість видалення новоутворення визначається розмірами та локалізацією даної патології, наявністю та ступенем ураження клапанного апарату та особливостями його впливу на кровообіг у серці. Для проведення хірургічних втручань з приводу НДПС використовувались всі хірургічні методики, у т.ч. використання обладнання для торакоскопичних втручань, застосування додаткових маніпуляцій (пластика МК та ТК, протезування клапанів, пластика МПП та інші), які мають бути використані для забезпечення гемодинамічного ефекту та радикальності операції. Своєчасна діагностика, виконання адекватної та радикальної операції забезпечують відсутність рецидивів патологічного процесу, підвищують якість та тривалість життя пацієнтів. Матеріал викладений в третьому розділі в повній мірі відповідає поставленому завданню: оцінити клінічні особливості діагностики та хірургічному лікуванні НДПС.

Зауваження до розділу. Неміксомні доброякісні пухлини серця» в підрозділі клініки та діагностики наведено багато клінічних прикладів, які потім повторюються в підрозділі хірургічного лікування. Доцільно було би їх поєднати.

В четвертому розділі «Злоякісні пухлини серця» наводиться аналіз результатів клінічної оцінки 70 пацієнтів зі злоякісними пухлинами серця (ЗПС), що склало 6,9% від 1012 послідовних пацієнтів з пухлинами серця, які спостерігалися в Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України з січня 1969 року по 1.01.2023 року. Для діагностики цієї патології необхідно використання ЕхоКГ-дослідження, а для уточнення характеру та розповсюдження новоутворення – КТ та МРТ. Я. як фахівець, підтримую доцільність післяопераційної медикаментозної терапії, яка насамперед спрямована

на дезінтоксикацію, що значно покращує безпосередні результати операції. Виходячи з того, що при операціях з ШК неминує відбувається обсіменіння пухлинними клітинами всього організму, також необхідним є невідкладне проведення адекватної хіміотерапії в ранньому післяопераційному періоді. Такий підхід дозволить запобігти розвитку рецидивів пухлини та утворенню метастазів, які є найчастішим і фатальними ускладненнями у віддаленому періоді. На завершенні розділу автор робить висновок про складність верифікації ЗПС, особливо ангіосаркоми, через патогномонічні прояви даної патології, симптоми якої часто імітують інші захворювання серця. Клінічний перебіг метастазування гемато- або лімфогенним шляхом, а також в наслідок прямої інвазії, також може бути невиразним.

Матеріал викладений в четвертому розділі в повній мірі відповідає поставленому завданню: - були розроблені методи своєчасного виявлення, диференційної діагностики ЗПС, покращені методи радикальності її хірургічного лікування задля покращення тривалості життя хворих з цим небезпечним захворюванням.

Зауваження до розділу. «Злоякісні пухлини серця» на стр.170 представлено новий метод біопсії під контролем КТ-навігації, але наведено тільки три випадки з 2019р.. Чим обумовлено таку невелику кількість?

П'ятий розділ «Ускладнення клінічного перебігу серцевих міксом» присвячений проведенню аналізу особливостей діагностики та лікування ускладнень клінічного перебігу серцевих міксом (СМ) (клапанні ураження, інфікування СМ, рецидиви, емболічні ускладнення). Цікавим є такий аспект. При СМ необхідно виключити наявність «міксомного синдрому» (його частота становила 0,8%), при якому необхідність виконання повторних операцій може сягати 42%. Радикальність видалення СМ багато в чому залежить не лише від об'єму висічення уражених тканин, але й від обсягу обробки судин, що живлять новоутворення.

Матеріал викладений в п'ятому розділі в повній мірі відповідає поставленим завданням: оцінити клінічні особливості діагностики та лікування ускладнень клінічного перебігу СМ. Досвід великої кількості спостережень дозволив провести об'єктивний аналіз результатів діагностики, хірургічного лікування та визначити особливості прояву та перебігу даної патології, що дає змогу вчасно виявляти та успішно лікувати таких пацієнтів.

Зауваження до розділу. В розділі 5 «Ускладнення клінічного перебігу серцевих міксом» на стр.227 назва таблиці 5.3: «Види реконструктивних операцій у хворих із СМ» присутні у четвертій та чотирнадцятій рядках протезування тристулкового та мітрального клапанів, що не відповідає назві таблиці.

Шостий розділ «Звивистість коронарних артерій при серцевих міксомах» присвячений визначенню феномену звивистості коронарних артерій (ЗКА) у пацієнтів із СМ, який в переважній кількості спостерігався під час операцій при даній патології. Автором отримано цікаві результати, які можуть стати початком окремого дослідження. Так, при коронарографії 67 пацієнтів із СМ було доведено, що у цих хворих в усіх випадках спостерігається звивистість коронарних артерій (ЗКА) різного ступеня. Здебільшого ця когорта хворих має виражену (2+ та 3+) ЗКА, яка загалом склала 86,6% (58 спостережень з 67). Дане положення заслуговує

на увагу, оскільки це значно відрізняє цих пацієнтів від загальної популяції населення, у якої частота спостереження ЗКА складає 9,2%.

Крім того, автором проведено дослідження зразків крові пацієнтів, оперованих з приводу СМ, спільно з фахівцями Інституту молекулярної біології та генетики НАМН України. Отримано результати, які можуть свідчити про те, що плазма крові пацієнтів із СМ мала виражений стимуляційний вплив на ріст клітин-фібробластів 4BL6, чутливих до наявних факторів росту (інтерлейкіни, фактор росту ендотелію судин, основний фактор росту фібробластів тощо) у культуральному середовищі. Автор припускає можливість секреторного впливу СМ на макроорганізм шляхом ремоделювання стінок судин, в тому числі коронарних артерій, обумовлюючи їх звивистість.

Зауважень до цього розділу немає.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів під час виконання дисертації достовірність даних стала об'єктивною підставою для формулювання науково обґрунтованих висновків, які відповідають матеріалам дослідження і впливають зі змісту та становлять логічне завершення дисертаційної роботи.

Слід зауважити, що всі розділи дисертаційного дослідження виконані на високому науковому рівні, завершуються висновками в кінці кожного розділу та переліком публікацій в яких наведені результати проведених досліджень, що є свідченням про здатність автора до узагальнення отриманих даних.

Інформація про відсутність (наявність) академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації.

Дисертація виконана автором самостійно з дотриманням принципів академічної доброчесності. Положення, висунуті на захист, отримані здобувачем особисто. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела. Ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації в роботі не виявлено.

В цілому, позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Ісаєнка В.В., слід відмітити, що в процесі ознайомлення з дисертацією виникли **запитання:**

1. В які проміжки часу Ви накопичували первинний матеріал ?
2. Які Ви бачите перспективи для подальшого наукового розвитку чи практичного впровадження результатів Вашого дослідження ?

Зауваження і запитання які виникли в результаті аналізу наукової роботи не є принциповими та не впливають на рівень та якість дослідження, не знижують оцінки та не змінюють позитивне загальне враження від дисертації.

ВИСНОВОК

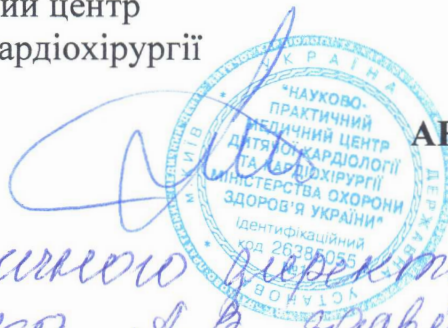
Дисертація Ісаєнка Володимира Владиславовича «Сучасні методи діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами серця різного генезу» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є кваліфікованою науковою працею, яка виконана на сучасному науковому і медичному рівні. В дисертації успішно розв'язана наукова проблема, яка має істотне значення для серцево-судинної хірургії та медицини взагалі. За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації, їх

достовірністю та повнотою викладення в опублікованих працях, дисертаційна робота Ісаєнка В.В. 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.

Медичний директор

ДУ «Науково-практичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії
МОЗ України»,

доктор медичних наук



АНДРІЙ МАКСИМЕНКО

*Підпис медичного директора, д.мед.н.
Максименко А.В. Завідувач.
Учасник секретар, к.мед.н. Колесов В.А.
Відділ*