

## ВІДГУК

### офіційного опонента

доктора медичних наук Руденко Сергія Анатолійовича,  
асистента кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії  
Вінницького національного медичного університету

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 дисертаційного дослідження* пов'язана з проблемами діагностики, диференційної діагностики та розробці сучасних методів хірургічного лікування пухлин серця (ПС). Основним методом лікування ПС визначається хірургічний, який потребує подальшого вдосконалення, розробки нових методик, що забезпечать підвищення ефективності операцій та запобіжать розвитку ускладнень в післяопераційному періоді. Серед кардіохірургічних пацієнтів хворі з ПС спостерігаються до 1,9% випадків. При злоякісних пухлинах серця (ЗПС) з моменту визначення діагнозу без хірургічного лікування летальність складає 90% в перший рік. Щорічні темпи появи ЗПС, які можуть локалізуватися в будь-якій камері серця у загальній популяції сягають 0,5 на 1 млн осіб за рік. Серед пухлин серця (ПС) більшу частота виявлення спостерігається у випадках новоутворень із доброякісним ростом, серед яких провідне місце посідають серцеві міксоми (СМ) –55-90%. Кількість даної патології при аутопсії цей показник складає 0,02%. Дане захворювання відрізняється складною клінічною симптоматикою, що вимагає використання різноманітних діагностичних заходів, та розробки оптимальної системи їх впровадження для ефективного визначення даної патології. Питання забезпечення радикальності втручання, запобігання розвитку рецидивів новоутворень залишається актуальним на теперішній час, про що свідчать сучасні наукові дослідження.

Тому, автору дисертації вдалося сформулювати проблему розробки системи діагностики, диференційної діагностики та хірургічного лікування ПС різного генезу, положення даного дослідження демонструють високу актуальність.

Актуальність дослідження обумовила його мету, яка полягала у розробці ефективної системи діагностики та лікування ПС, спрямованої на зниження ризику операції, покращенні безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих із ПС різного генезу.

### **Новизна наукових положень, загальнонаціональне або світове значення.**

Наукові положення дисертації Ісаєнка В.В. безперечно мають загальнонаціональне значення, тому що *вперше* у роботі, що ґрунтується на клінічному матеріалі, який включає 110 пацієнтів із неміксомними ПС, а також 902 хворих із СМ, розроблено ефективну систему діагностики, диференційної діагностики та хірургічного лікування, що забезпечує покращання результатів лікування. Дисертантом проаналізовані особливості клінічних симптомів, а також

диференційно-діагностичні прояви неміксомних ПС, які дозволяють виявити новоутворення. Визначені можливості діагностики спеціальних методів дослідження (УЗД, КТ і МРТ), які визначають характер ПС. Дисертантом вперше визначені основні хірургічні принципи, спрямовані на профілактику фрагментації новоутворення під час його видалення для запобігання матеріальній емболії. Проаналізовано безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування НПС, причини шпитальної летальності, розроблено та впроваджено в практику методику виконання операцій у пацієнтів із ЗПС, спрямовану на зменшення частоти післяопераційних ускладнень.

До положень наукової новизни також увійшло вперше: проаналізована та представлена частота, причини та характер ураження клапанного апарату при СМ, визначено методи хірургічної корекції з урахуванням можливостей виконання клапанозберігаючих операцій. Доведено, що радикальність видалення СМ багато в чому залежить не лише від об'єму висічення уражених тканин, але й від адекватності обробки судин, які живлять новоутворення. Доведено, що ознаки порушення мозкового кровообігу не мають бути перешкодою до виконання термінових операцій зі ШК.

**Розглядаючи особистий внесок здобувача** слід відмітити, що автором особисто: розроблено ідею та мету дисертаційного дослідження, обрано завдання та методи дослідження, проведено аналіз наукової літератури за темою дослідження, зібрано клінічний матеріал, розроблено та створено комп'ютерну базу даних пацієнтів із ПС, проведено статистичну обробку даних, узагальнено результати дослідження, підготовлено до друку наукові публікації та заявки на винаходи. Дисертант особисто брав участь у хірургічному лікуванні більшості пацієнтів з даною патологією, розробив інноваційні підходи щодо запобігання ризику розвитку ускладнень та сформулював висновки.

Ступінь обґрунтовності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, підтверджується достатньою кількістю проведених досліджень та особистим внеском в них здобувача наукового ступеня.

Дисертаційна робота виконана відповідно до основних наукових напрямків НДР ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН України» та є фрагментом НДР «Розробити та вдосконалити диференційну діагностику та хірургічне лікування первинних неміксомних пухлин серця» (шифр теми ГК.17.01.64; № державної реєстрації 0117U000494), яка виконувалася у 2017 – 2019 рр., у якій здобувач був відповідальним виконавцем; а також фрагментом НДР «Розробити та удосконалити методи діагностики та хірургічного лікування ускладнених форм міксом серця» (шифр теми ГК.14.01.49; № державної реєстрації 0120U000072), яка виконувалася у 2020 – 2022 рр., у якій здобувач був відповідальним виконавцем.

**Практична значимість отриманих результатів.** Впроваджено 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 відділі трансплантації та хірургії серця ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології» ім. О.О. Шалімова (2022 р.), у відділенні кардіохірургії 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 Полтавському обласному кардіологічному диспансері (2023р.). Основні наукові та практичні положення впроваджені в навчальний процес на кафедрі хірургії серця та магістральних судин Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Всі наведені впровадження підтверджені актами про впровадження.

**Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Здобувачу наукового ступеня вдалося чітко визначити та логічно обґрунтувати формулювання мети та завдань дисертаційного дослідження, адекватному вибору об'єкту та предмету дослідження, а саме:

**Об'єктом даного дослідження були:** неміксомні пухлини серця (доброякісні та злоякісні), серцеві міксомми з ускладненим клінічним перебігом.

**Предметом дослідження** стали особливості діагностики, клінічного перебігу та хірургічного лікування пацієнтів з неміксомними пухлинами серця (НПС), та пацієнтів із серцевими міксомами (СМ) при ускладненому клінічному перебігу, особливості коронарних судин при СМ.

Усі положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, отримані на достатньому фактичному матеріалі, який був одержаний за рахунок реалізації провідних положень доказової медицини, а саме за рахунок сучасних методів дослідження, що відповідає принципу можливості відтворення якісних та кількісних показників, отриманих під час дослідження.

В дослідженні використані сучасні методи: загальноклінічні, фізикальні, лабораторні, інструментальні (ЕКГ, рентгенографія, ЕхоКГ, катетеризація порожнин серця і ангіокардіографія, КТ, МРТ), патоморфологічні, методи варіаційної статистики. Доцільно стверджувати, що результати дисертаційної роботи є достовірними, а отримані здобувачем висновки та рекомендації – змістовними та добре обґрунтованими.

**Апробація матеріалів дисертації.** Обґрунтовність основних наукових положень дисертації підтвержується наступним чином. Їх апробація відбулася протягом 2018-2024рр. на міжнародних і вітчизняних наукових з'їздах, конференціях та форумах: - *міжнародних конференціях*: 3<sup>rd</sup> International Conference on Cardiovascular Medicine and Cardiac Surgery, Berlin, Germany, 2018; 4<sup>th</sup> International Conference on Cardiovascular Medicine and Cardiac Surgery, London, UK, 2019. А також на наступних вебінарах (доповідях на онлайн конференціях): Webinar 35th World Congress on Cardiology and Heart Diseases, Cardiovascular Diseases and Diagnosis, 2021, Madrid, Spain; 37<sup>th</sup> European Cardiology Conference, October 31, 2022, London, UK; Joint Webinar on COPD 2022 & ENT-2022 & CARDIOVASCULAR 2022 & PEDIATRIC CARDIOLOGY 2022, December 05-06, 2022, Scientex Conference, Bangkok, Thailand; Webinar 38<sup>th</sup> World Cardiology Conference, March 27-28, 2023; 8th International Conference on Primary Healthcare & Management. July 17 2023, Zurich, Switzerland; 4<sup>th</sup> Edition of Cardiology World

Conference, 18-19 Sept, 2023, Valencia, Spain; Webinar 35<sup>th</sup> Annual Cardiologists Conference, November 15-16, 2023 Barcelona, Spain; International Webinar on Cardiology and Cardio Care, 7-8 December, 2023; 2nd International Webinar on Cardiology and Cardiovascular Research 16-17 May, 2024, Bangkok, Thailand.

- *Національних конгресах, з'їздах, конференціях*: XXIII Національному конгресі кардіологів України, Київ, 2022; XXIV Національному конгресі кардіологів України, Київ, 2023; XXV Національному конгресі кардіологів України, Київ, 2024; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених "Young Science", Київ, 2019; XXV Всеукраїнському з'їзді кардіохірургів України, Одеса, 2018; XXVI Всеукраїнському з'їзді кардіохірургів, Київ, 2021; XXIX Всеукраїнському з'їзді кардіохірургів, Ужгород, 2024.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових публікаціях.** За основними науковими результатами дисертаційної роботи опубліковано 40 наукових праць, з яких 26 публікацій, які відносяться до фахових видань (серед них 6 опубліковано у виданнях категорії «А», що індексуються 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 4 деклараційних патентів на корисну модель (Україна), 1 деклараційний патент (Україна) та 1 авторське право на твір, які додатково відображають наукові результати дисертації. У публікаціях в співавторстві дисертанту належить: розробка та реалізація концепції публікації, збір та аналіз матеріалу, участь у статистичній обробці даних та підготовка роботи до публікації. Опубліковані наукові праці в повному об'ємі розкривають зміст всіх розділів та висновків представленої дисертаційної роботи, викладені академічною українською мовою, доречно використана медична термінологія.

**Аналіз змісту дисертації.** Дисертаційна робота Ісаєнка В.В. написана з дотриманням загальноновизнаної для наукових досліджень структури, викладена послідовно, у лаконічному стилі українською мовою, з аргументованим та логічним використанням наукових термінів, легко сприймається при ознайомленні. Рукопис дисертації оформлено згідно чинних вимог, складається із традиційних розділів: анотації, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та 2 додатків. Робота виконана на 348 сторінках, обсяг основної частини становить 317 аркушів, містить 29 таблиць і 130 рисунків.

У **Вступі** автор обґрунтовує актуальність наукової проблеми, сформульованої мети, завдань дослідження, наводить інформацію щодо наукової новизни, теоретичного і практичного значення результатів дисертаційної роботи, їх

впровадження та апробація, наведені дані про особистий внесок здобувача, кількість публікацій за темою дисертації та проведені апробації наукових розробок на відповідних до наукового профілю дисертації сучасних наукових форумах.

**Перший розділ («Огляд літератури»)** представлений традиційним оглядом літературних робіт з обраної тематики, в якому наводяться дані про сучасний стан проблеми з визначенням розвитку кардіохірургічної науки відносно проблеми пухлин серця (ПС), яка обумовлена розвитком та вдосконаленням як штучного кровообігу, так і захисту міокарда від ішемії, розвитком діагностики (ЕхоКГ, КТ і МРТ). Огляд літератури містить такі розділи: 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). Даний огляд літератури має структуру, яка повністю відображена у змісті дисертації. Огляд літератури систематизований, базується на сучасних публікаціях, а також містить наукові положення з фундаментальних знань.

За результатами аналітичного огляду літератури, дисертант справедливо приходить до висновку, що реалізація поставленої мети сприятиме розробці ефективної системи діагностики та лікування ПС різного генезу.

Виходячи із обґрунтовно визначеної мети дослідження у **другому розділі** дисертації «Матеріали та методи дослідження» представлена ретельна характеристика учасників дослідження, критерії включення розподілу на групи спостереження, наведені статистичні відомості про кожну групу. Ретельно описані методи, які були застосовані відповідно поставленої мети та завдань: анкетування, клініко-антропологічного дослідження; аналіз інформації із первинної облікової документації; клінічні; методи статистичної обробки інформації, нормативних документів тощо.

В **третьому розділі** «Неміксомні доброякісні пухлини серця (НДПС)» представлено клінічні дані групи 40 пацієнтів (4,0% від 1012 хворих із ПС) із неміксомними доброякісними пухлинами серця (НДПС), у яких визначалися різноманітність клінічних симптомів, що обумовлювалися розташуванням, розмірами, гістологічною структурою та характером росту даних пухлин, ступеню обструкції клапанів серця, залучення провідної системи, що було представлено для кожного типу новоутворення. За результатами проведеного 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, впливають на здатність імітувати клінічні прояви інших захворювань серця. Виконання адекватної діагностики НДПС було обумовлено візуалізаційними методами дослідження (ЕхоКГ, КТ, МРТ), які спроможні виявити наявність пухлини, визначити причину клінічних проявів і порушень кровообігу, визначити тактику хірургічного лікування даної патології.

Для проведення хірургічних втручань з приводу НДПС використовувались всі хірургічні методики, застосування додаткових маніпуляцій (пластика МК та ТК, протезування клапанів, пластика МПП та інші), у тому числі використання

обладнання для торакоскопічних втручань, які мають бути використані для забезпечення гемодинамічного ефекту та радикальності операції. Визначалась необхідність виконання трансплантації серця у випадках НДПС інтраміокардіальної локалізації (ліпоми), як найбільш радикального методу. При рабдоміомах доцільно виконувати щадну резекцію серцевих тканин. Спостерігалися ураження клапанних структур при ПФЕ, при яких можна було виконати клапанозберігаючу корекцію у всіх випадках. Доведено, що 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 хірургічного лікування НДПС.

**Четвертий розділ** «Злоякісні пухлини серця» дисертант присвячує результатам клінічного аналізу 70 пацієнтів зі злоякісними пухлинами серця (ЗПС), що склало 6,9% від 1012 послідовних пацієнтів з ПС. При діагностиці цієї патології використовувалося ЕхоКГ, а для визначення характеру та розповсюдження пухлин – КТ та МРТ. Автор висвітлює, що поширення злоякісного процесу може бути як на серцеві клапани, так і на стінки камер серця та магістральних судин, що робить необхідним застосування реконструктивних методик. Автор визначає, що при ЗПС, на ранніх стадія захворювання, не часто спостерігаються клінічні ознаки даної патології, симптоми якої часто імітують інші захворювання серця. Клінічні прояви при метастазах в серці, розвиток яких обумовлений гемато- або лімфогенним шляхом розповсюдження, а також шляхом прямої інвазії, також може бути невиразним. При хірургічному лікуванні ЗПС основним визначається максимально радикальне видалення пухлини та відновлення внутрішньосерцевої гемодинаміки. Доцільно при неможливості виконання радикального видалення новоутворення, за можливості, відокремити патологічну тканину від контакту з кров'ю, що запобігає швидкому рецидивному внутрішньосерцевому зростанню пухлини. Проведення періопераційної медикаментозної терапії, спрямованої на дезінтоксикацію, значно покращує безпосередні результати операції. Автор дисертації наголошує, що необхідно для забезпечення тривалого життя хворих, беручи до уваги положення про неминуче розповсюдження пухлинних клітин на весь організм при хірургічному видаленні ЗПС в умовах ШК, невідкладне проведення адекватної хімотерапії в ранньому післяопераційному періоді. Це дозволить запобігти розвитку рецидивів пухлини та утворенню метастазів, які призводять до фатальних наслідків.

Матеріал викладений в четвертому розділі в повній мірі відповідає поставленому завданню: були розроблені методи своєчасної діагностики, диференційної діагностики ЗПС, покращені методи радикального хірургічного лікування даної патології.

**П'ятий розділ** «Ускладнення клінічного перебігу серцевих міксом» присвячений особливостям діагностики та лікування ускладнень клінічного перебігу серцевих міксом (СМ) (клапанні ураження, інфікування СМ, рецидиви, емболічні ускладнення). Аналізовано дані ускладнення у 902 випадках СМ: рецидиви - у 16 пацієнтів (1,8%), емболія периферійних артерій - у 58 (6,3%)

пацієнтів (ураження судин головного мозку - 79,3%, артерій кінцівок - 17,2%, коронарних артерій 0,2%). Доведено, що радикальність видалення СМ залежить не тільки від об'єму висічення уражених тканин, але й від адекватності обробки судин, що живлять новоутворення. Ураження клапанної системи серця спостерігалось у 70 (8,1%) пацієнтів. Ішемічна хвороба серця потребувала хірургічної корекції у 45 (4,5%) випадків пухлин серця. Доведено, що наявність кальцієвих змін міксоми лівого передсердя з високою долею вірогідності може супроводжуватися механічним ураженням стулок і хордального апарату мітрального клапана. Для відновлення функції ушкоджених клапанів при СМ застосовуються як пластичні методи (61,1% випадків), так і протезування клапанів (20,9% випадків) залежно від характеру їх руйнування або залучення в пухлинний процес.

Матеріал викладений в п'ятому розділі в повній мірі відповідає поставленим завданням: систематизовано клінічні особливості діагностики та хірургічного лікування ускладнень клінічного перебігу серцевих міксом (СМ), проведено об'єктивний аналіз результатів, що дає змогу вчасно виявляти та успішно лікувати таких пацієнтів.

**Шостий розділ** «Звивистість коронарних артерій при серцевих міксомах» присвячений звивистості коронарних артерій (ЗКА) у пацієнтів із СМ, що в переважній більшості спостерігалось під час операцій при даній патології. Проведений аналіз досліджених коронарографій 67 пацієнтів із СМ визначив, що у більшості цих хворих спостерігається ЗКА вираженого ступеня (2+ та 3+) ЗКА, що складало 86,6% (58 спостережень з 67). Для порівняння, у загальній популяції населення частота спостереження ЗКА складає 9,2%. Крім того, у дослідженні, яке було проведено спільно з Інститутом молекулярної біології та генетики НАМН України, використовувалися зразки крові пацієнтів, оперованих з приводу СМ в НІССХ, яке виявило, що плазма крові пацієнтів із СМ відзначалася особливо вираженою стимуляційною дією на ріст клітин-фібробластів 4BL6, які мають чутливість до наявних факторів росту (інтерлейкіни, фактор росту ендотелію судин, основний фактор росту фібробластів тощо), у культуральному середовищі.

Даний висновок слугує доказом секреторного впливу СМ на організм пацієнтів, точніше – впливом факторами росту, що може робити свій внесок в ремоделювання стінок судин, в тому числі коронарних артерій, обумовлюючи їх звивистість.

**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 здобувача наукового ступеня доктора медичних наук Ісаєнка В.В.

Суттєвою позитивною ознакою представленого дисертаційного матеріалу є його структура, яка досконало підкреслює проведене дослідження, відзначає повну узгодженість із метою та завданнями дослідження, змісту та висновків.

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.

Всі матеріали дисертаційної роботи представлені послідовно, логічно, викладені академічною українською мовою, майже позбавлені орфографічних помилок, доречно використана медична термінологія. Істотних зауважень до оформлення дисертації немає.

Матеріал викладений в авторефераті дисертації у повній мірі відповідає змісту дисертаційного рукопису.

В цілому, позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Ісаєнка В.В., все ж слід зазначити на наявність деяких зауважень та запитань:

1. При яких різновидах ЗПС доцільно використання біопсії під КТ-навігацією?
2. Які Ви бачите перспективи застосування мініінвазивної техніки при хірургічному лікуванні ПС?

Наведені зауваження і запитання не знижують оцінки та не змінюють позитивне загальне враження від дисертації, яка є актуальним, цільним і завершеним науковим дослідженням та обґрунтовує новий напрямок у розвитку серцево-судинної хірургії.

## ВИСНОВОК

Підсумовуючі вищевикладене, можна дійти висновку, що дисертація Ісаєнка Володимира Владиславовича «Сучасні методи діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами серця різного генезу» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є закінченою науково-дослідною працею, яка виконана на сучасному науковому та медичному рівні. В дисертації успішно розв'язана наукова проблема, яка має істотне значення для серцево-судинної хірургії та сучасної охорони здоров'я України в цілому. 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.

асистент кафедри ендоскопічної  
та серцево-судинної хірургії  
Вінницького національного  
медичного університету  
доктор медичних наук



  
СЕРГІЙ РУДЕНКО