

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шаталова Константина Валентиновича на диссертационную работу Халилулина Т.А. на тему: «Длительная механическая поддержка кровообращения в лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы и 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы диссертации

Хроническая сердечная недостаточность на протяжении многих лет является определяющей причиной инвалидизации и гибели трудоспособного населения развитых стран. Единственным радикальным методом лечения критической сердечной недостаточности остается трансплантация сердца, которая существенно ограничена количеством донорских органов. Решением данной проблемы может стать прогрессивное развитие методов механической поддержки кровообращения, позволяющее использовать имплантируемые системы искусственных желудочков сердца как в качестве длительного «моста» к трансплантации сердца, так и самостоятельного способа длительной поддержки кровообращения.

Применение различных систем вспомогательного кровообращения позволяет существенно продлить период «ожидания» донорского сердца до многих месяцев или лет, обеспечивая при этом сравнительно хорошее качество жизни.

Разработка первого отечественного осевого насоса и внедрение его в клиническую практику, безусловно, является новым и актуальным направлением развития современной трансплантологии в России.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

В работе впервые проведена предклиническая (в эксперименте на животных) апробация первого отечественного имплантируемого осевого насоса АВК-Н. Впервые в клинической практике разработана оригинальная хирургическая тактика имплантации системы длительной механической

поддержки кровообращения как «моста» к трансплантации сердца. Впервые оценены результаты, качество жизни и функциональная активность пациентов при использовании системы длительной механической поддержки кровообращения на этапе «ожидания» донорского сердца при лечении критической сердечной недостаточности. Научно обоснована возможность нормализации давления в легочной артерии на фоне работы системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н у реципиентов с легочной гипертензией. Автором впервые выявлен предиктор развития правожелудочковой недостаточности у пациентов после имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения. Одним из важных результатов является разработанный автором клинический протокол применения системы длительной механической поддержки кровообращения.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенное исследование характеризуется значительной масштабностью и длительностью наблюдения, обладает высокой научной и практической значимостью. В ходе работы проведена экспериментальная, а затем клиническая апробация системы длительной механической поддержки кровообращения на основе осевого насоса. Продемонстрирована высокая эффективность применения системы длительной механической поддержки кровообращения у пациентов с критической сердечной недостаточностью. Разработана оригинальная методика имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения в качестве «моста» к трансплантации сердца. Продемонстрированы высокие показатели качества жизни и функциональной активности пациентов в период работы системы длительной механической поддержки кровообращения. Показана высокая экономическая эффективность российской системы длительной механической поддержки кровообращения по сравнению с зарубежными аналогами.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность экспериментальной и клинической частей исследования определяется объемом проведенных исследований – 18 экспериментов на

животных и 217 пациентов, обследованных до и после трансплантации сердца. Максимальная длительность экспериментальной части составила 120 суток. Наблюдение за пациентами в клинической части исследования достигло 8 лет (в период с 2010г. по март 2018г.). Исследование проводилось с использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов обследования и анализа. Вышеописанное определяет обоснованность и достоверность результатов и выводов представленной диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация Халилулина Т.А. построена по классическому принципу, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, шесть глав собственных результатов исследования, обсуждение. Диссертацию завершают выводы, практические рекомендации, а также список литературы, включающий 6 отечественных и 183 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 38 рисунками.

Введение полностью обосновывает актуальность исследования, практическую значимость диссертации. Автором точно сформулированы положения, выносимые на защиту. Содержит 6 задач, которые четко соответствуют поставленной цели, научная новизна сформулирована грамотно.

Обзор литературы изложен на 45 страницах машинописного текста, в нем подробно проанализированы различные литературные источники, включает современные исследования российских и зарубежных авторов. Приведено детальное описание современных систем механической поддержки кровообращения, особенности хирургической тактики, физической реабилитации и отдаленных результатов. Изложены существующие проблемы, в частности, детально описаны результаты исследований, относящихся к дисфункции правых отделов сердца после имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения и методах ее диагностики. Проведенный литературный анализ позволил в заключении главы подвести к существующим в настоящее время нерешенным проблемам.

Глава **Материалы и методы исследования** посвящена описанию характеристик пациентов, включенных в исследование. Работа основана на анализе лечения 217 пациентов, с критической сердечной недостаточностью, перенесших имплантацию системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н (17 пациентов) и (или) трансплантацию сердца (200 пациентов) начиная с 1 января 2010г по март 2018 года в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова" МЗ РФ. Продолжительность наблюдения пациентов составила от 1 до 96 месяцев, начиная с момента выполнения оперативного лечения (имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н или трансплантации сердца). Представленный материал исследования является уникальным для России, подкреплен достаточной длительностью наблюдения. Автором приведено подробное описание применяемых клинико-инструментальных и лабораторных методов обследования, а также методов статического анализа.

Последующие главы посвящены результатам собственных исследований. В **главе 3** описывается экспериментальная часть исследования, основанная на двух сериях экспериментов на животных (суммарно 18 животных). Подробно описана методика имплантации, а также исходы всех проводимых экспериментов. Результатом проведенных экспериментов явилась эффективная работа осевого насоса на протяжении 120 суток в организме животного. Оценены функция почек и печени на основании динамики изменений уровней креатинина и билирубина плазмы крови телят, которые в течении всей продолжительности экспонентов остались в пределах нормальных значений. В **главе 4** представлены особенности имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения на основе имплантируемого осевого насоса АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца. Автором предложена методика предоперационной оценки реципиентов с помощью мультиспиральной компьютерной томографии для выбора места имплантации отводящей магистрали к аорте реципиента с целью обеспечения возможности

дальнейшей трансплантации сердца с прогнозируемой хирургической тактикой. Также авторами предложена оригинальная методика изоляции мест канюляции аорты, верхней и нижних полых вен, правого предсердия, передней поверхности правого желудочка и легочной артерии, а также отводящей магистрали осевого насоса и костных структур с помощью политетрафторэтиленовых мембран (отказ от использования ксеноперикарда) для минимизации спаечного процесса при выполнении дальнейшей трансплантации сердца. Глава изобилует большим количеством иллюстративного материала, наглядно демонстрирующего хирургическую методику и результат ее применения при проведении эксплантации устройства с одномоментной трансплантацией сердца в разные сроки после имплантации осевого насоса.

В **Главе 5** проводятся результаты проведенных имплантаций системы длительной механической поддержки кровообращения. Проведен детальный анализ показателей инвазивного и неинвазивного мониторинга пациентов, продемонстрированы достоверные улучшения сократительной способности миокарда, практически полный регресс легочной гипертензии. Продемонстрировано, что эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения не оказывают значимого влияния на показатели качества жизни. Представлена динамика увеличения уровня скорости клубочковой фильтрации (прирост на 147,27% по сравнению с предоперационным уровнем) на фоне работы имплантируемого осевого насоса.

Автором доказано, что имплантация осевого насоса АВК-Н уже в ранние сроки приводит к значимому улучшению физических и психоэмоциональных показателей качества жизни. Многократно возрастают показатели физического и ролевого физического функционирования, социальное и эмоциональное функционирование, а также уровень психологического здоровья.

При сравнении критериев оценки качества жизни в сроки непосредственно перед имплантацией и через 6 недель после имплантации

также отмечается дальнейшее, статистически достоверное, восстановление основных показателей.

Статистически доказано, что одновременно с улучшением восприятия пациентами качества жизни, улучшаются и показатели толерантности к физическим нагрузкам. Достоверные различия в толерантности к физической нагрузке проявлялись, начиная с первых недель после имплантации и достигали близких к нормальным показателям по истечении 6 недель после имплантации.

Принципиально важным является продемонстрированная экономическая эффективность применения системы длительной механической поддержки кровообращения на основе отечественного имплантируемого осевого насоса АВК-Н. В сравнении с зарубежными аналогами применение отечественной системы позволяет сократить расходы на оказание медицинской помощи на 172% (в 2,7 раза).

В **Главе 6** изучена правожелудочковая сердечная недостаточность, развитие которой возможно после имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения. Данная патология является одной из наиболее сложных проблем в применении имплантируемых осевых насосов в обход левого желудочка сердца. Установлено, что показатель систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в месте соединения свободной стенки ПЖ с передней створкой клапана, оцененный с помощью импульсной тканевой доплерографии (TDI Vs ФК ТК) на предоперационном этапе может выступать предиктором развития постимплантационной дилатации правого желудочка и, как следствие, развитие его дисфункции.

Глава 7 посвящена ранним и отдаленным результатам трансплантации сердца после применения системы АВК-Н. Проводится сравнение с результатами трансплантации сердца, выполненной у реципиентов без предшествующей механической поддержки кровообращения. Показано, что кумулятивная годовичная выживаемость реципиентов пересаженного сердца без применения системы АВК-Н составляет 93,5%, а годовичная выживаемость пациентов после трансплантации сердца на АВК-Н составляет 90%. Проведенный

сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов. Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов, перенесших трансплантацию сердца после применения длительной механической поддержки кровообращения и без таковой, не выявил значимых различий. Также был проведен сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца, пациентов перенесших имплантацию системы АВК-Н и условно здоровой группы респондентов, не отличавшийся от основных групп по демографическим критериям. Полученные результаты указывают на практически полное (до уровня здорового населения) или близкого к полному восстановлению уровня качества жизни реципиентов пересаженного сердца, как в физическом, так и в психоэмоциональном планах. Аналогичные результаты получены при сравнении показателей качества жизни пациентов после имплантации осевого насоса и контрольной группы условно здоровых респондентов.

В главе **обсуждение** проведен детальный сравнительный анализ полученных в ходе исследований данных с результатами крупных мировых исследований в этой области. Обсуждение и заключение работы демонстрирует способность автора к анализу собственных результатов. Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов, а также рекомендаций не вызывает сомнений.

Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Подтверждены достаточным фактическим материалом, достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации изложены логично, удобны для дальнейшего практического применения, основываются на результатах работы, их значение для практики не вызывает сомнений.

В целом диссертационная работа грамотно оформлена, собственные данные в достаточном количестве иллюстрированы рисунками и таблицами.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертационного исследования опубликовано 86 научных работ, из них 15 статей в рейтинговых российских журналах, рекомендованных ВАК РФ, 7 глав в книгах, 1 глава в учебнике, 2 патента РФ на изобретение.

Материалы и основные положения работы были доложены на российских и международных конференциях: V, VI, VIII и IX Всероссийских съездах трансплантологов, XVII и XVIII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов, I и III Российских национальных конгрессах «Трансплантация и донорство органов», Научно-практической конференции «Актуальные вопросы иммуносупрессивной терапии при трансплантации внутренних органов», XXXIV Всероссийской Образовательной Интернет Сессии для врачей «Современное состояние трансплантации сердца в России», Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации», VIII международном конгрессе “Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии”, ISHLT 32nd and 34nd Annual Meeting and Scientific Sessions, 16th ESOT Congress.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Халилулина Т.А. «Длительная механическая поддержка кровообращения в лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы и 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая проблема – обоснована и доказана высокая эффективность применения длительной механической поддержки

кровообращения на основе имплантируемого осевого насоса в лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью.

По актуальности, научной новизне и практическому значению, диссертационная работа Халилулина Т.А. на тему: «Длительная механическая поддержка кровообращения в лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование)», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утверждено Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства №335 от 21 апреля 2016 года), а сам автор - Халилулин Тимур Абдулнаимович достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы и 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Руководитель отделения неотложной хирургии
врожденных пороков сердца Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор



Шаталов К.В.

19.09.2019.

Подпись д.м.н., профессора Шаталова Константина Валентиновича заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИИ ССХ им.
А.Н. Бакулева» Минздрава России
доктор медицинских наук



Сокольская Н.О.

Почтовый адрес: 121552, Рублевское шоссе, д.135

Телефон: 8 (495) 414-76-24

Электронная почта: info@bakulev.ru

Адрес в сети интернет: <http://www.bakulev.ru>