

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Рагино Юлии Игоревны на диссертацию Кливер Елены Николаевны на тему «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 - кардиология и 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Актуальность темы. Актуальность диссертационного исследования Е.Н. Кливер обусловлена тем, что, несмотря на значительные успехи современной медицины в оказании высокоспециализированной кардиохирургической помощи, ишемическая болезнь сердца остается одной из ведущих причин смертности взрослого населения ведущих стран мира. Применяемые на сегодняшний день различные традиционные методы терапевтического и хирургического лечения не всегда оказываются эффективными.

Недавние достижения в области биологии стволовой клетки кардинально изменили все представления о регенеративной способности миокарда и породили появление нового терапевтического направления – клеточной кардиомиопластики, нацеленного на замещение поврежденных функций миокарда путем трансплантации аутологичных клеток костного мозга.

Пациенты с постинфарктным кардиосклерозом составляют самую многочисленную группу больных ишемической болезни сердца (ИБС), тем самым, вызывая особый интерес среди практикующих врачей к вопросам ведения больных данной категории и выбора оптимальных методов лечения, особенно у пациентов, ранее уже перенесших операцию аортокоронарного шунтирования. В последнее время использование клеточной терапии в практическом здравоохранении у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью (ХСН) приобретает все большее значение. Метод клеточной трансплантации в настоящее время считается наиболее перспективным для стимуляции регенерационно-репаративных процессов в миокарде.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность диссертационной работы Е.Н. Кливер, целью которой стала разработка стратегии комплексного подхода к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда с использованием наряду с современным медикаментозным лечением метода эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики мононуклеарной фракцией аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) и оценка эффективности данного подхода на основе анализа ближайших и отдаленных результатов.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе проанализирован большой клинический материал, который является достаточным для реализации принципов доказательной медицины и статистики. Научные положения и выводы основаны на анализе большой группы пациентов ишемической болезнью сердца ($n=155$), которые согласно имеющейся у них фракции выброса левого желудочка были включены в два исследования выполненных в рамках данной работы. В первом исследовании была проведена оценка безопасности клинического применения эндомиокардиальной имплантации МФККМ в сочетании с медикаментозной терапией у больных хронической ИБС с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка ($\text{ФВ ЛЖ} \geq 36\%$) ($n=48$). Во втором исследовании для оценки клинической эффективности эндомиокардиальной имплантации МФККМ в сочетании с медикаментозным лечением у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка ($\text{ФВ ЛЖ} \leq 35\%$) в сравнении с изолированным современным медикаментозным лечением участвовали 107

пациентов, которые были рандомизированы и соответственно составили I и II группы. В I группу вошли 55 больных с выраженной ишемической дисфункцией миокарда, которым также выполнялась эндомиокардиальная имплантация МФККМ в комбинации с современной медикаментозной терапией ХСН и ИБС. II группу (n=52) составили больные, получавшие только современную медикаментозную терапию.

В рамках исследования проведен анализ ближайших и отдаленных клинических результатов с применением современных клинико-функциональных методов исследований.

Достоверность основных положений и выводов диссертации не вызывает сомнений, так как автором используются современные методы статистической обработки материала, что обеспечивает надежность интерпретации данных.

Результаты диссертации доложены на многочисленных российских и международных научных конференциях, опубликованы в 32 печатных работах, из них 15 статей – в рецензируемых научных журналах по списку ВАК и в системах цитирования Web of Science, Pub Med., что является достаточным для публикации основных результатов исследования.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Автором впервые научно обоснована клиническая эффективность применения метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга у больных с ишемической дисфункцией миокарда в отдаленном периоде.

Установлено положительное влияние эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга на клиническое течение заболевания, динамику функционального класса стенокардии напряжения и течение хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической дисфункцией миокарда.

Автором дана оценка внутрисердечной гемодинамики по данным ЭХОКГ у больных с ишемической дисфункцией после эндомиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга в отдаленном периоде наблюдения.

Представлена оценка перфузии миокарда по данным радионуклеидных методов исследования у больных с ишемической дисфункцией после эндомиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга в отдаленном периоде наблюдения.

Показано улучшение перфузии миокарда при использовании метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга с использованием навигационной системы NOGA.

Автором дана оценка различным аспектам качества жизни у больных с ишемической дисфункцией миокарда в динамике, до и после использования метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга.

Осуществлен сравнительный анализ клинико-функциональных показателей и качества жизни у больных ИБС с ишемической дисфункцией миокарда левого желудочка при изолированном медикаментозном лечении и при сочетании медикаментозного лечения с эндомиокардиальной имплантацией аутологичных клеток костного мозга.

Значимость работы для науки и практики. Получены новые знания о клинической эффективности использования метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга с использованием навигационной системы NOGA при комплексном подходе к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда, предусматривающим сочетание с традиционной медикаментозной терапией.

Применение метода эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга при

ишемической дисфункции миокарда способствует снижению функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности, улучшению качества жизни больных. Результаты исследования показали, что картирование с использованием системы NOGA может выполняться для оптимизации применения клеточной терапии в клинической практике.

Все полученные в работе Е.Н. Кливер данные актуальны и применяются в клинической практике ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России при лечении пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. Выводы и рекомендации могут быть использованы в специализированных кардиологических, кардиохирургических центрах Российской Федерации.

Оценка содержания работы. В целом работа Е.Н. Кливер производит весьма хорошее впечатление. Диссертационное исследование имеет законченный характер, диссертация иллюстрирована диаграммами, таблицами, микрофотографиями высокого качества. Представленные результаты и выводы соответствуют поставленным целям и задачам, а методы их достижения представляются адекватными.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет. Есть несколько непринципиальных:

1. На мой взгляд, несколько некорректно сформулированы пункты 3, 4, 6, 7 «Научной новизны», начинающиеся « дана оценка ...».
2. В тексте диссертации есть пропущенные слова (существительные, глаголы), есть опечатки.

В ходе изучения диссертационной работы у меня возникли вопросы:

1. Во втором исследовании при сравнении показателей общей характеристики групп – в подгруппе лиц с вмешательством в сравнении с подгруппой лиц только с медикаментозной терапией были ли статистически значимые различия по сопутствующей патологии – гипертоническая болезнь и ожирение (77,1% и 63,6%, соответственно, в основной подгруппе; 48,5% и 45,7%, соответственно, во второй подгруппе). Была ли проведенная рандомизация случайной?
2. Все ли пациенты получали статины? В одинаковой ли дозе? Если не все, то была ли проведена стандартизация по приему статинов, особенно при оценке отдаленных результатов исследования?
3. Как Вы объясняете при оценке мгновенного риска резкие разнонаправленные колебания у пациентов первой группы во втором исследовании? Почему у пациентов второй группы риск очень резко повышается к 1107 дню?

Заключение. Диссертационная работа Кливер Елены Николаевны на тему «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда», выполненная при консультировании доктора медицинских наук, профессора А.М. Чернявского, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится новое решение актуальной научной проблемы по разработке комплексного подхода к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда с использованием, наряду с современным медикаментозным лечением, метода эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики моноклеарной фракцией аутологичных клеток костного мозга, которое можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии медицины (кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии). По актуальности, научной новизне, теоретической и практической

значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикаций материалов исследования в научных рецензируемых изданиях диссертация Е.Н. Кливер соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автору следует присудить искомую ученую степень доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 - кардиология и 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе,
заведующая лабораторией клинических
биохимических и гормональных исследований
терапевтических заболеваний
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
терапии и профилактической медицины»

доктор медицинских наук, профессор РАН

Рагино Юлия Игоревна



Подпись Рагино Ю. И.
УДОСТОВЕРЯЮ СПЕЦИАЛИСТ ПО
КАДРАМ ПРИЙДАК М.В.

Адрес учреждения: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1

Телефон: 8 (383) 373-10-68

mail: ragino@mail.ru

http: www.iimed.ru

« 09 » марта 2016 г.