

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, Заведующего кардиохирургическим отделением №3, Главного научного сотрудника Института патологии кровообращения, Научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский Центр имени академика Е.Н. Мешалкина” Минздрава России Сергея Ивановича Железнева на диссертационную работу Халивопуло Ивана Константиновича «Хирургическое лечение дисфункций биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции с применением технологии «клапан-в-клапан» (клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, медицинские науки.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа посвящена одной из важнейших проблем современной кардиохирургии и кардиологии – выбору хирургической тактики при дисфункции биологических протезов. Накопление опыта применения биологических протезов с середины XX века по настоящее время, ставит новые задачи и подчеркивает возрастающий интерес к этой проблеме. Рост интереса обусловлен увеличением продолжительности жизни, увеличением количества операций на сердце, а следовательно и, увеличением пациентов которым выполняется биопротезирование. Остается не решенной до настоящего времени проблема дегенерации биологической ткани биопротеза. Кроме того, в последнее время всё большее количество исследователей говорят о допустимости имплантации биопротезов в более молодом возрасте, от 55 до 65 лет, если есть показания и желание информированного пациента (ESC/EACTS 2021). Последние исследования показывают, что в когорте моложе 50 лет у пациентов с механическими и биологическими протезами продолжительность жизни статистически значимо не различается, при этом риск больших кровотечений выше в группе с механическими протезами, а риск реопераций выше при имплантации биопротезов [Blokzijl F., 2021]. Учитывая то, что основная проблема биопротезирования связана с долговечностью биологических искусственных клапанов сердца, которую пытаются решить путем различных методик обработки биоматериала, и которая до конца не решена, инженерная мысль в настоящее время направлена

не только на создание новых поколений транскатетерных протезов, но и на конструирование новых моделей биопротезов, которые бы максимально облегчили повторное вмешательство на клапане. Несмотря на успехи последних десятилетий, риск повторных операций на сердце несмотря на уменьшение остается по-прежнему выше, чем при первичных вмешательствах. В настоящее время прослеживаются два пути решения этой проблемы. Первый путь – создание новых поколений протезов, которые облегчают имплантацию транскатетерных клапанов, минимизируя явления протез-пациентного несоответствия за счет наличия разрываемого или расширяемого каркаса [Chhatiwalla A.K., 2017, Allen K.V., 2021]. Второй путь направлен на минимизацию рисков повторных вмешательств при репротезировании – разработку технологий повторной имплантации клапана с минимизацией риска вмешательства с сохранением структур ранее установленного протеза, что, безусловно, является актуальным. Однако до настоящего времени по этой проблеме отсутствовали доказательные исследования, несмотря на то, что технология «клапан-в-клапан» применяется с 90-х годов прошлого столетия, данные по клиническому применению этой технологии скудны, общее количество описанных случаев менее одной сотни.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов исследования и практических рекомендаций базируется на логичном планировании исследования, достаточном объеме выборки (138 пациентов) и полностью отвечают на поставленные задачи. При сопоставлении групп стандартного репротезирования и технологии «клапан-в-клапан» применены современные методы статистической обработки, в данной работе представлена самая большая когорта пациентов, из описанной в литературе. Гипотеза основана на нерешенных в настоящее время в данной отрасли задачах, цель сформулирована в соответствии с гипотезой, задачи соответствуют цели и способствуют её достижению, что подчеркивает внутреннее единство и логическую связь частей работы. Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты диссертационной работы. Выводы

выполненных автором научных исследований, сформулированные на основании полученных результатов, логически вытекают из исследования и содержат ответы на задачи, сформулированные при планировании работы.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Несомненной научной новизной исследования является впервые полученные на значительном клиническом материале с применением технологии псевдорандомизации данные сравнения непосредственных и среднесрочных результатов использования традиционной технологии репротезирования митрального биопротеза при его дисфункции с технологией «клапан-в-клапан». Несомненным научным достижением автора является выявление факторов риска реопераций, важнейшими из которых по его данным являются длительность искусственного кровообращения и пережатия аорты. Кроме того, несомненно, новым является апробированная им в эксперименте концепция бесшовной технологии имплантации «клапан-в-клапан» модели баллон расширяемого биопротеза. Научная новизна обусловлена получением новых знаний по безопасности и эффективности процедуры «клапан-в-клапан» при открытом репротезировании биологических протезов клапана сердца в митральной позиции при их дисфункции. Кроме того, автором впервые доказана эффективность и безопасность открытой хирургической технологии «клапана-в-клапан» в среднесрочный период после реоперации и абсолютная сопоставимость клинических результатов данной процедуры с традиционным репротезированием, при котором структуры биопротеза иссекаются полностью. Рассматриваемая диссертация является регистровым, контролируемым исследованием, в котором для повышения достоверности полученных данных применена технология псевдорандомизации, при помощи которой были получены две сопоставимые группы. Это существенно повышает доверие к полученным в результате первичного анализа данным и к выводам всей работы. Клиническое обследование проведено с использованием современных протоколов и на сертифицированном

диагностическом оборудовании. При осуществлении хирургического пособия, автор руководствовался принятыми рекомендациями. Методы статистического анализа выбраны в соответствии с целью и задачами работы и адекватность их применения сомнений не вызывает. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным числом набранных в исследование пациентов, применением корректных методов статистического анализа, а также непосредственным участием автора на всех этапах исследования.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Халивопуло Иван Константинович своим диссертационным исследованием доказал эффективность и безопасность методики «клапан-в-клапан» при репротезировании биологических протезов клапана сердца в митральной позиции при их дисфункции, показал дальнейшие перспективные направления. В исследовании выявлено постепенное нарастание дисфункции биологических клапанов сердца, средний срок наблюдения от момента появления первых признаков дисфункции до операции по поводу репротезирования составил 3,2 года. В эксперименте апробировано новое медицинское изделие для бесшовной имплантации. Значимым практическим результатом этой диссертационной работы является рекомендация автора применять максимально возможный посадочный размет митрального биопротеза при первичном вмешательстве, что позволит в дальнейшем использовать технологию «клапан-в-клапан» при его вероятной дисфункции. Очень интересными с практической точки зрения являются данные, полученные в диссертации о том, что от момента первых признаков дисфункции биопротеза до реоперации средний срок наблюдения составляет более трех лет – показатель важный для организации амбулаторной помощи у этой группы пациентов. Полученные данные активно внедрены в практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», при дисфункции атриовентрикулярных биопротезов.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа Халивопуло Ивана Константиновича написана в классическом стиле квалификационного научного труда, изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав с изложением обзора литературы, материалов и методов исследования, а также результатов их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы содержит 132 источника, из них 92 зарубежных. Работа содержит 18 таблиц и 17 рисунков.

Введение и литературный обзор в достаточной степени раскрывают актуальность исследования, обозначают его научную и практическую значимость. Общая характеристика пациентов представлена детально, с подробным описанием клинико-демографической и периоперационной характеристикой. Глава, содержащая результаты диссертационного исследования в полной мере, раскрывает суть работы. Выводы и практические рекомендации полностью отвечают на поставленные автором задачи и соответствуют основным положениям, выносимым на защиту. Диссертация логично построена, ее структура и содержание соответствует цели и задачам исследования.

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 4 работы являются материалами конференций.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает основные положения выполненного исследования.

Принципиальных замечаний к структуре работы и ее содержанию нет.

Есть замечания по формулировке новизны и теоретической и практической значимости исследования. Так пункт 2 теоретической и практической значимости по сути повторяет п 3 новизны исследования (речь идет об методике имплантации нового транскатетерного устройства)

Положение выносимое на защиту номер 3 несколько противоречит гипотезе исследования (“результаты аналогичны”, хотя в гипотезе “превосходят по безопасности и не уступают в эффективности”)

В дизайне исследования фраза из выявленных факторов неблагоприятного исхода *выбраны* (что можно понять как выбрали

произвольно что подходит под результат, следовало бы указать выявлены, установлены статистическим методом факторы для дальнейшего анализа.

По дизайну замечание, Фактор кровотока следовало бы отнести к оценке критериев безопасности, однако автор отнес к критериям эффективности.

Возник ряд вопросов.

1. В исследуемой группе из 18 случаев только в шести для репротезирования митрального клапана использовали биологические протезы. Изменились Ваши взгляды на концепцию биопротезирования?
2. Как объяснить положительное влияние сохранения задней створки митрального клапана при первичном протезировании на такое осложнение как дыхательная недостаточность? (в исследовании установлен как протективный фактор).
3. В экспериментальной части отработывалась методика имплантации нового транскатетерного клапана. Когда ожидать клиническое применение нового устройства?
Следует ли предположить, что методика репротезирования “клапан в клапан” будет использоваться только с транскатетерными устройствами?

Хотелось бы отметить что в процессе выполнения работы, автором Халивопуло Иваном Константиновичем установлен очень интересный фактор, который ранее в работах по биологическому протезированию не был отмечен, а именно фактор длительности развития дисфункции протеза (от появления первых признаков дисфункции до показаний к операции -3,2 года), что заставляет пересмотреть ведение этих пациентов и позволит оптимизировать результаты последующего репротезирования.

Заключение

Диссертационная работа Халивопуло Ивана Константиновича «Хирургическое лечение дисфункций биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции с применением технологии «клапан-в-клапан» (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является оригинальной и

самодостаточной научно-квалификационной работой, в которой автор решил научную задачу – изучил эффективность и безопасность репротезирования митрального клапана методом «клапан-в-клапан», выявил факторы предикторы риска развития нежелательных событий при проведении операции по замене биологического клапана в митральной позиции, апробировал методику имплантации нового перспективного устройства, имеющую важное значение для медицины.

Диссертационное исследование по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, медицинские науки

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кардиохирургическим отделением №3,
Главный научный сотрудник, Научно-исследовательского отдела новых хирургических технологий, Института патологии кровообращения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский Центр имени академика Е.Н. Мешалкина” Минздрава России

Сергей Иванович Железнев

26.02.2024 г

Подпись д.м.н. Железнева С.И. подтверждаю,



630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская 15, 8 (383) 347-60-60 mail@meshalkin.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте Халивопуло Ивана Константиновича, представившего диссертацию на тему «Хирургическое лечение дисфункций биологических протезов клапанов сердца в митральной позиции с применением технологии «клапан-в-клапан» (клинико-экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия в диссертационный совет 24.1.175.01, созданный на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, тел. 8 (3842) 643-308

№ п/п	Фамилия Имя Отчество	Гражданство	Место основной работы/ с указанием организации, министерства, ведомства, города /, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Адрес электронной почты, контактные телефоны	Основные публикации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)
1	2	3	4	5	6	7	8
	Железнев Сергей Иванович	гражданин России	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский Центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, заведующий кардиохирургическим отделением № 3, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых	Доктор медицинских наук 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия	профессор	mail@meshalkin.ru 8 (383) 347-60-66	1. Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Овчаров М.А., Пивкин А.Н., Крестьянинов О.В., Антропова Т.В., Овчинникова М.А., Астапов Д.А., Сапегин А.В., Афанасьев А.В., Будагаев С.А., Железнев С.И. Первый опыт имплантации отечественного транскатетерного протеза “МедЛаб КТ” пациенту с дисфункцией биологического протеза митрального клапана // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(8). – С. 38–47. 2. Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М.,

			хирургических технологий Института патологии кровообращения			<p>Астапов Д.А., Овчаров М.А., Овчинникова М.А., Лавинюков С.О., Сапегин А.В., Афанасьев А.В., Железнев С.И., Назаров В.М., Чернявский А.М. Первый опыт использования трансатриального доступа для транскатетерной имплантации клапана пациентам с дисфункцией митрального биопротеза // Российский кардиологический журнал. – 202. – № 26(8). – С.45-65.</p> <p>3. Залесов А.С., Козьмин Д.Ю., Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Чернявский А.М. Пластика митрального клапана по методике «край-в-край» при септальной миоэктомии в сравнении с изолированной миоэктомией: пилотное рандомизированное исследование // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 3. – С. 54-61.</p> <p>4. Богачев-Прокофьев А., Журавлева И., Шарифулин Р., Железнев С., Демидов Д., Кливер Е., Караськов А. Имплантация in vitro первого отечественного транскатетерного протеза в</p>
--	--	--	---	--	--	--

						<p>нативный митральный клапан // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – № 22(1). – С. 22–28.</p> <p>5. Богачев-Прокофьев А., Шарифулин Р., Железнев С., Караджа А., Афанасьев А., Пивкин А., Залесов А. Аортальные аллографты в хирургическом лечении протезного инфекционного эндокардита // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023. – № 27(1). – С. 7–16.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Генеральный директор
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
 Центр имени академика Е.Н. Мешалкина»
 Минздрава России, доктор медицинских наук,
 профессор, Член-корр. РАН

26.02.2024 г



Александр Михайлович Чернявский