

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний»,
д.м.н., профессор О.Л. Барбараш



«10» марта 2016

№ _____
На № _____ от _____

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Кливер Елены Николаевны «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 в диссертационный совет Д 208.063.01 при ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оценка актуальности избранной темы диссертации

Диссертационная работа Кливер Е.Н. посвящена одной из актуальных разделов кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии – повышению эффективности лечения, безусловно, тяжелой и сложной для курации группы пациентов с ишемической дисфункцией миокарда, у которых традиционная реваскуляризация сердца (коронарное шунтирование либо стентирование)

выполнена быть не может по причине диффузного атеросклеротического поражения и крайне малого диаметра коронарных артерий, а также у больных, которым ранее уже выполняли аортокоронарное шунтирование и повторная реваскуляризация, у которых технически невозможна. Для решения указанной проблемы вполне логичным является использование альтернативных лечебных технологий (в данном случае клеточной терапии), позволяющих оптимизировать результаты лечения пациентов ИБС высокого риска. Автором исследования была поставлена и достигнута конкретная цель – разработать стратегию комплексного подхода к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда с применением, наряду с современным медикаментозным лечением, метода эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики моноклеарной фракцией аутологичных клеток костного мозга, с последующей оценкой её эффективности на основе анализа ближайших и отдаленных результатов. Причем в отечественной практике немного работ по данной тематике, а в литературе пока встречаются лишь отрывочные сведения о результатах подобных технологий, отсутствуют убедительные данные об их преимуществах и недостатках, подтвержденные многолетними объективными (в первую очередь, проспективными) клиническими исследованиями.

В этой связи тема диссертационной работы, выбранная Кливер Е.Н. является актуальной, перспективной, отвечающей существующим запросам кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, так как связана с поиском решения актуальной научно-практической задачи – улучшить результаты лечения пациентов ИБС с выраженной дисфункцией миокарда.

Новые научные знания о предмете исследования, полученные соискателем, их суть

Научная новизна выполненного исследования не вызывает сомнений. Это обусловлено целым рядом обстоятельств. В России очень ограниченное число научно-медицинских учреждений, занимается данной тематикой, что связано с технологическими сложностями. При этом терапия стволовыми клетками (СК) в настоящее время считается одной из самых перспективных и динамичных областей научных исследований. Но если животные модели демонстрируют эффективность данной терапии, то результаты клинических испытаний пока абсолютно неоднозначны. Итоги исследований последнего десятилетия свидетельствуют о реальных возможностях создания и широкого использования безопасной технологии, основанной на методах регенеративной медицины – в первую очередь, на перспективе применения аутологичных СК. Однако пока отсутствует ясность в вопросах их выделения и методах идентификации, механизмах паракринного влияния, возможностях инкорпорации, пролиферации и дифференцировки клеток в миокарде, других воздействий, способных повысить лечебный эффект клеточной терапии (Ю.Н. Беленков и соавт., 2006; М.А. Коноплянников и соавт., 2012; ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2011; M. Simons et al., 2000; B.A. Nasseri et al., 2013; S.A. Fisher et al., 2014).

В отличие от предыдущих работ, основанных на небольших выборках с короткими сроками наблюдений, отсутствием единой структуры, конечных точек, четких критериев включения и исключения, обширного сравнительного анализа представленная диссертационная работа основана на результатах проспективного

клинического исследования большого числа пациентов с фиксированной ишемической дисфункцией миокарда. В первой части исследования была изучена безопасность и эффективность применения эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции клеток костного мозга (МФККМ). Е.Н. Кливер впервые научно обосновала безопасность и клиническую эффективность эндомиокардиальной имплантации МФККМ у больных с ишемической дисфункцией миокарда в отдаленном (до 36 месяцев) периоде, установила её положительное влияние на клиническое течение заболевания, динамику функционального класса стенокардии напряжения и течение хронической сердечной недостаточности, дала эхокардиографическую оценку внутрисердечной гемодинамики и оценила перфузию миокарда радионуклеидными методами исследования в различные сроки наблюдения. При этом она подтвердила высокую эффективность использования современной навигационной картирующей системы NOGA.

Во второй части исследовательской работы автором была проведена объективная оценка двух рандомизированных идентичных групп с изолированной медикаментозной терапией и в комбинации с МФККМ. Последнее обстоятельство позволило в сравнительном аспекте реально оценить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных ИБС с низкой фракцией выброса из левого желудочка (ФВ ЛЖ). Также были изучены различные аспекты качества жизни у больных с ишемической дисфункцией миокарда в динамике, до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики, осуществлен сравнительный анализ клинико-функциональных показателей и качества жизни больных при изолированном

медикаментозном лечении и при сочетании медикаментозного лечения с имплантацией аутологичных клеток костного мозга.

Статистически достоверно установлено, что эндомиокардиальная имплантация МФККМ снижает летальность от сердечной недостаточности у пациентов ИБС с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. После её выполнения на протяжении двух лет достоверно улучшается прогноз продолжительности жизни с последующим снижением статистической значимости отличий. Данное обстоятельство заставляет рассматривать вопрос о выполнении повторного курса клеточной терапии.

Таким образом, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в представленной диссертации, определяет большой объем исследования (155 пациентов). Его дизайн соответствует современным требованиям к проведению клинических исследований – оно проспективное, рандомизированное. Подробный научный анализ полученных данных с применением высокоинформативных методов анализа и статистической обработки являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, которые были опубликованы в достаточном/необходимом количестве (15 статей) в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК, и не получили критических замечаний.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и медицинской практики

На основании проведенного научно-клинического исследования автором были получены новые знания о клинической эффективности метода

эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга с использованием современной навигационной системы NOGA при комплексном подходе к лечению больных с ишемической дисфункцией миокарда, предусматривающим сочетание указанного метода с традиционной медикаментозной терапией. Применение метода эндомиокардиальной доставки МФКМ при ишемической дисфункции миокарда способствует выживаемости пациентов этой тяжелой группы, снижению у них функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности, улучшению качества жизни. Полученные результаты доказывают, что картирование с использованием системы NOGA позволяет оптимизировать применения клеточной терапии в лечении этой тяжелой кардиопатологии.

В настоящее время основные положения, выводы и практические рекомендации данной диссертационной работы, успешно используются в клинической практике ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России при лечении пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. Они также могут быть использованы в специализированных кардиологических и кардиохирургических центрах страны.

Полученные результаты подтверждаются применением современных исследовательских методик, оценкой полученных данных в соответствии с принятыми в России стандартами и критериями. Высокий уровень статистической обработки результатов выполненного научного исследования, с использованием общепринятых принципов анализа медицинской информации, применение математического анализа таблиц сопряженности, современной статистической

проверки гипотез, рангового корреляционного анализа, методов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, выживаемости пациентов с помощью логрангового критерия – свидетельствуют о достоверности полученных результатов. В конечном итоге это позволило разработать и обосновать теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение, имеющее важное значение и вносящее значительный вклад в практику лечения пациентов с ишемической дисфункцией миокарда.

Рекомендации ведущей организации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 219 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (311 источников, в том числе 243 зарубежных авторов). Все результаты получены, обработаны и проанализированы лично автором. Материал иллюстрирован 33 рисунками и 52 таблицами. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направленным в печать. Работа написана хорошим литературным языком и свидетельствует об эрудированности и клинической компетентности автора. Принципиальных замечаний по методическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значимость данной диссертационной работы нет. Автореферат полностью отражает её основные научно-практические достижения.

В целом, основные положения и результаты диссертационного исследования Е.Н. Кливер необходимо внедрить в работу профильных кардиохирургических учреждений с целью оптимизации непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов ИБС с выраженной ишемической дисфункцией ЛЖ, улучшения их клинико-функционального статуса, качества жизни, её продолжительности. Теоретические положения диссертации следует включить в учебные программы для студентов медицинских и биологических вузов, а также преподавания курсантам специализированных факультетов усовершенствования врачей в раздел частных вопросов сердечно-сосудистой хирургии, а именно, в современные/перспективные виды лечения тяжелых форм ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Кливер Елены Николаевны «Клинико-функциональный анализ эффективности эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики у больных с ишемической дисфункцией миокарда» (научный консультант д.м.н., профессор Чернявский А.М.) является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне и содержащей новые знания по решению актуальной проблемы, имеющей важное научно-практическое значение в лечении пациентов ИБС с выраженной ишемической дисфункцией.

По своей актуальности, методическому уровню, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и

рекомендаций, полноте публикаций материалов в печатных научных изданиях, работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании Проблемной комиссии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-
исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний» (протокол № 5 от 09 марта 2016 г).

Ведущий научный сотрудник
лаборатории реконструктивной хирургии
мультифокального атеросклероза
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», д.м.н.

Подпись д.м.н. Иванова С.В. удостоверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», К.М.Н.

С.В.ИВАНОВ

Я.В.Казачек