

О Т З Ы В

официального оппонента

на диссертационную работу Ершовой Надежды Викторовны на тему **«Особенности клинического состояния и сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапе двунаправленного кавопульмонального соединения»**, представленную к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием выполненная на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Ершовой Надежды Викторовны «Особенности клинического состояния и сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапе двунаправленного кавопульмонального соединения» посвящена одной из актуальных проблем кардиологии оценки функционального состояния и результатов различных этапов гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка сердца у детей (ФЕЖС).

Хирургическое лечение сложных врожденных пороков сердца (ВПС), при которых невозможно выполнить радикальную коррекцию в связи с выраженной гипоплазией или отсутствием одного из желудочков сердца, остается одной из самых актуальных проблем в хирургии ВПС.

На сегодняшний день врожденные пороки сердца (ВПС) являются одной из основных причин детской инвалидности и заболеваемости, обусловленной пороками развития. В России ежегодно более 15000 детей рождается с ВПС, из них 50–70 % требуют хирургического вмешательства в течение первого года жизни, включая период новорожденности (Горбатов Ю.Н., 2007; O'Leary P.W.,

2002). Частота встречаемости ВПС с функционально единственным желудочком сердца среди общего числа аномалий сердца насчитывает 7,7 %, или 4–8 случаев на 10000 новорожденных (Patrick W., 2002).

Прогноз естественного течения ФЕЖС неблагоприятный: без операции на первом году жизни умирают 55-67%, а к 10 годам до 90% детей. Хирургическая коррекция ФЕЖС носит преимущественно паллиативный характер. Выбор той или иной паллиативной операции зависит в основном от состояния кровотока в малом круге кровообращения (Ghanayem N.S. et al., 2007; Virzi L. et al., 2011).

В основе современной стратегии гемодинамической коррекции унiventрикулярных пороков сердца лежит этапный подход, где двунаправленный кавопульмональный анастомоз (ДКПА) является оптимальной промежуточной паллиативной процедурой (Горбатов Ю.Н., 2007). Основной эффект ДКПА направлен на подготовку сердечно-сосудистой системы к новым гемодинамическим условиям: обеспечивает эффективную легочную циркуляцию, тем самым повышает насыщение артериальной крови кислородом, снижает объемную нагрузку на системный желудочек, адаптируя его к следующему этапу коррекции.

Основным условием успешной гемодинамической коррекции с использованием хирургического обхода «правого сердца», является адекватный предоперационный отбор пациентов на операцию с использованием известных факторов риска (Choussat A., Fontan F. et al., 1974). Несмотря на широкое использование операции ДКПС у детей с ФЕЖС, до настоящего времени не существует однозначного мнения относительно оптимальных критериев для выполнения ДКПС.

Большинство авторов придерживается мнения, что показаниями для выполнения ДКПА являются: среднее давление в легочной артерии не выше 14-15 мм рт. ст., размер сосудов МКК и ВПВ соответствующий возрастным нормам, общее легочное сопротивление (ОЛС) не более 2 Ед/м² ; ФВ системного желудочка не менее 53%; отсутствие значимой регургитации на АВ клапанах. При КДД левого желудочка 10 мм рт.ст. Тогда как в клинических рекомендациях «Единственный желудочек сердца» (2016) условиями выполнения ДКПА

являются: среднее давление в легочной артерии допускается до 20 мм рт.ст, а
ОЛС не более 5 ЕД/м².

До настоящего времени ведутся споры о необходимости дополнительного источника легочного кровотока при ДКПА в связи с недостаточным ростом легочных артерий и формированием артериовенозных мальформаций в легких при изолированном двунаправленном шунте Гленна.

Одним из условий успешной гемодинамической коррекции и фактором, снижающим риск неблагоприятного прогноза, является достаточный размер легочных артерий и сохраненная архитектоника сосудов легочного русла. В период новорожденности детям с обедненным легочным кровотоком накладывается системно-легочный шунт (СЛШ), который не только устраняет гипоксемию, но и стимулирует рост гипоплазированных ветвей легочной артерии. Однако после операции аортолегочного шунтирования имеется риск развития окклюзии просвета шунта, стеноза и деформации легочной артерии в месте анастомоза.

Известно, что после операции ДКПА легочный кровоток обеспечивается пассивным венозным возвратом из системы верхней поллой вены, что приводит к уменьшению преднагрузки и изменению геометрии желудочка сердца. Перестройка гемодинамики после ДКПА может влиять на систолическую и диастолическую функции ФЕЖС, которые имеют свои особенности и отличаются при различных вариантах ФЕЖС, что имеет важное значение для функциональной реабилитации данной категории больных и к сожалению в литературе мало изучена.

Нет однозначного мнения о времени для выполнения ДКПА. Большинство авторов оптимальным возрастом считается 4-6 месяцев, однако формирование таких осложнений, как обструкция системного кровотока, стеноз шунта, после хирургических вмешательств в период новорожденности иногда требует выполнения ДКПА в более раннем возрасте.

Целью гемодинамической коррекции ФЕЖС является повышение насыщения крови кислородом, что при нормальной сократительной функции ЕЖС улучшается клиническое состояние пациентов и качество их жизни.

В ряде работ отмечается благоприятное влияние ранней гемодинамической коррекции пороков на качество жизни пациентов (Akagi T., et al. -1992; Cecchin-F., et al. -1995; Graham Jr.T.P., et al. -1992; Jacobs M.L., et al. - 1996; Lamberti-JJ., et al. -1995). Известны работы, затрагивающие проблемы социальной и физической реабилитации пациентов после гемодинамической коррекции, которые также показывают преимущество выполнения её в более раннем возрасте (Graham Jr.T.P., et al.-1992; Zellers T.M., et al.-1989).

Одним из способов определения качества жизни пациентов с ФЕЖС служат тесты с физической нагрузкой, однако у детей особенно раннего возраста используются редко и в литературе практически нет данных об оценке толерантности к физической нагрузке (ТФН) на этапе выполнения ДКПА.

Таким образом, в настоящее время по прежнему продолжается активное обсуждение факторов риска успешного выполнения ДКПА. Не изучены прессорно-циркуляторные сдвиги в состоянии большого и малого кругов кровообращения, не ясно как изменятся внутрисердечная гемодинамика, что происходит с систолической и диастолической функцией единственного желудочка после гемодинамической коррекции. Нет данных о толерантности к физической нагрузке детей раннего возраста после выполнения ДКПА. Данные нерешенные вопросы определяют несомненную актуальность выбранной темы диссертации и послужили основанием для проведения настоящего исследования.

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

Настоящая диссертация освещает важный раздел кардиологии - хирургического лечения детей с ФЕЖС. В работе освещен ряд приоритетных и малоизученных аспектов детской кардиологии и кардиохирургии.

Цель и задачи полностью соответствуют заявленной теме диссертации.

В работе доказано, что после выполнения ДКПА без дополнительного источника легочного кровотока снижается давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление и конечное диастолическое давление ФЕЖС, тем самым создаются оптимальные условия для осуществления тотального кавопульмонального соединения.

Количественная оценка степени развития легочных сосудов у пациентов с ФЕЖС перед операцией ДКПА с применением показателей индексов развития легочной артерии (Nakata, McGoon, Reddy) позволили автору установить, что у пациентов после операции системно-легочного шунта из боковой торакотомии имеется недостаточное развитие ветвей легочной артерии, а также развитие окклюзии верхнедолевой ветви легочной артерии со стороны операционного доступа.

По данным ЭхоКГ установлено, что операция ДКПА приводит к нарастанию сферификации единственного желудочка сердца и значимому изменению его диастолических свойств, что выражается в удлинении периода диастолы, снижении соотношения быстрого и медленного наполнения за счет увеличения механической функции предсердия.

Автором впервые разработана методика оценки толерантности к физической нагрузке по данным теста 6 мин ходьбы у детей раннего возраста с ФЕЖС после операции ДКПА. Установлено, что наличие двунаправленного кавопульмонального соединения у больных с ФЕЖС в течение 1,5–3 лет сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке по сравнению со здоровыми детьми при сохраненной хронотропной функции синусового узла.

Определены оптимальные показатели сердечно-легочной гемодинамики для выполнения операции ДКПА. Внедрен гемодинамический калькулятор для расчетов показателей системно-легочной гемодинамики [свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2013661004].

Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Практические рекомендации являются обоснованными и позволяют оптимизировать тактику хирургического лечения детей с ФЕЖС. Полученные результаты исследования Ершовой Н.В. могут быть рекомендованы для внедрения в практическую деятельность кардиохирургических отделений, занимающихся хирургическим лечением сложных ВПС.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Все результаты получены с использованием современных высокоинформативных методов клинико-инструментального обследования больных с ФЕЖС. Используются актуальные методы статистического анализа. Для достижения поставленных задач автором в динамике обследованы 89 детей с ФЕЖС на разных этапах гемодинамической коррекции порока. Выбор методов исследования соответствует поставленным задачам. Высокий методический уровень исследования, корректная статистическая обработка полученных данных позволили автору получить достоверные результаты и сделать научно-обоснованные выводы. Выводы диссертации полностью соответствуют задачам исследования, аргументированы и достоверны. Практические рекомендации обоснованы результатами работы и апробированы в клинических условиях при хирургическом лечении детей с ФЕЖС.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ.

Работа написана в традиционном стиле, изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Характеристика пациентов и методы исследования», главы 3 собственных результатов и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Последний включает 186 источников литературы, из них 13 отечественных и 180 – зарубежных.

Диссертационная работа иллюстрирована 29 таблицами, 42 рисунками и тремя выписками из историй болезни. Таблицы логичны, понятны, но не отвечают всем требованиям ГОСТ.

Цель работы сформулирована достаточно четко и соответствует названию диссертации. Поставленные задачи конкретны и их решение позволяет достигнуть поставленной цели.

В первой главе (обзор литературы) подробно освещены распространенность, анатомические особенности, способы и исходы хирургической коррекции пациентов с ФЕЖС. Автор детально остановился на особенностях сердечно-легочной гемодинамики на этапе ДКПА, где подробно

расписаны основные аспекты физиологии операции, методы исследования гемодинамики и оценка ТФН.

Однако в обзоре литературы не достаточно представлен критический анализ последних литературных данных, который позволил автору четко определить спорные и нерешенные вопросы по изучаемой проблеме. Хочется обратить внимание что в списке литературы за последние 5 лет всего 8 (5,2%) публикаций. Следует заметить, что автор, приводя ссылки на публикации, недостаточно цитирует работы многих выдающихся и ведущих российских кардиологов.

В обзоре литературы на мой взгляд не достаточно освещен вопрос послеоперационных осложнений после наложения ДКПА, факторов влияющих на исход операции и возможные пути их коррекции.

Вторая глава диссертационной работы, отражающая материалы и методы исследования, характеризует группы наблюдения, критерии их отбора и подробно отражает методы исследования. Первичный материал исследования обработан поэтапно с использованием стандартных методов медицинской статистики. Представлены критерии включения и исключения. Анализ и статистическая обработка данных проводилась в трех группах больных в зависимости от способа оптимизации легочного кровотока в период новорожденности. Описание анатомии пороков и хирургической техники позволяет составить впечатление о широком спектре патологии, при которой выполнялись данные операции.

Одним из критериев исключения является не возможность выполнить операцию наложения ДКПА, но ни где не приводятся критерии абсолютных и относительных противопоказаний для операции.

К сожалению в работе не указаны первичные и вторичные конечные точки. Дизайн исследования представлен не корректно.

Особо необходимо отметить, что всем детям для изучения внутрисердечной гемодинамики проводилась двухмерная эхокардиография. Эхокардиографические исследования выполнялись на ультразвуковых системах экспертного класса IE-33 и IE-33 x-Matrix фирмы Philips. Определялась скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана с применением тканевой доплерографии, М-режимной эхокардиографии и технологии speckle tracking.

Оценивалась диастолическая функция ФЕЖС, измеряли объем ФЕЖС и массу миокарда, определяли механическую активность левого предсердия, насосную функцию ФЕЖС и его диастолические свойства.

Третья глава включает в себя результаты собственных исследований и обсуждения, разделена на несколько подглав в соответствии с задачами исследования.

В первой подглаве проводится анализ параметров сердечно-легочной гемодинамики у пациентов после операции системно-легочного шунта и суживания легочной артерии. Проведен анализ анатомии легочного русла, дана оценка степени развития легочных артерий с помощью индексов развития легочной артерии (Nakata, McGoon, Reddy). Проанализированы особенности развития легочного русла у пациентов после операции системно-легочного шунта из срединной ($n=16$) и боковой торакотомии ($n=8$).

У пациентов с МБТШ из боковой торакотомии индексы развития легочных артерий были ниже нормы и достоверно отличались ($p<0,001$) от аналогичных показателей у пациентов, прооперированных из срединной стернотомии.

Кроме этого, у 6 (75 %) пациентов, которым МБТШ был выполнен из боковой торакотомии, выявлена окклюзия верхнедолевой легочной артерии со стороны операционного доступа. М.б. имеет значение методика наложения шунта? Не уверен, что все операции выполнены в одной клинике, одним хирургом с соблюдением стандартов операции.

В качестве иллюстрации автор приводит клинический случай №1. В результате возникают некоторые вопросы, требующие уточнения. Какие причины наложения второго шунта? Почему операция ДКПА выполнена в возрасте 7 лет? Возможные причины тромбоза шунта? Не зная давления в легочной артерии, на что ориентировались при выполнении ДКПА?

Во второй подглаве проанализированы показатели сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с повышенным давлением в легочной артерии. Впервые описаны результаты теста с 100% кислородом у пациентов с ФЕЖС. Проведение теста позволило определить обратимость легочной гипертензии, тем самым расширить критерии для проведения операции ДКПА.

Известно, что идеальными кандидатами на операцию являются пациенты с ЛСС меньше 2 ед/м² и среднем давлением в легочной артерии меньше 15 мм рт.ст. У больных с ЛСС больше 4 ед/м² очень высок риск возникновения в послеоперационном периоде малого сердечного выброса и венозной гипертензии. До операции трудно предсказать обратимость повышенного сопротивления, даже если отмечается положительная кислородная проба.

Maуer и соавт. (2002) в своих исследованиях установили, что само по себе повышенное давление в легочной артерии не является фактором риска. Однако пациентам, у которых оно больше 20-25 мм рт.ст. , показано предварительное лечение, направленное на уменьшение легочного кровотока и на улучшение функции желудочка.

В третьей подглаве проведена сравнительная оценка сердечно-легочной гемодинамики до и после операции ДКПА. Автором установлено, что после операции констатировано снижение давления в легочной артерии, уменьшение ЛСС и объема легочного кровотока, тем самым снижалась преднагрузка на системный желудочек, что приводило к достоверному снижению конечного диастолического давления.

Обследованы 52 пациента, необходимо уточнить судьбу остальных 37 пациентов? Причем возраст обследованных составил 3-4 года! А критерии включения до 13 лет? Обследования проводились в динамике через 1,5-3 года после операции, тогда как в дизайне заявлены сроки наблюдения 6 мес и 2 года. Хотелось бы получить комментарии по этим вопросам.

В четвертой подглаве представлены результаты операции ДКПА. Оценено влияние и определены необходимые условия для назначения ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа в раннем послеоперационном периоде. Проведена сравнительная характеристики клинического состояния у пациентов с исходно нормальным и повышенным давлением в легочной артерии, что еще раз подтвердило, что повышенное давление в легочной артерии не является противопоказанием для выполнения операции ДКПА.

Логично было бы поменять местами подглавы 3 и 4.

Из данного раздела диссертации следует, что только у 58 (65,1%) пациентов выполнено иссечение клапана ЛА с перекрытием прямого потока заплатой. А в остальных случаях, что оставили поток из легочной артерии?

В пятой подглаве подробно освещена динамика изменений внутрисердечной гемодинамики у 52 больных в возрасте от 9 мес до 2 лет после операции ДКПА. Впервые оценена механическая функция предсердий у пациентов с ФЕЖС. Результаты проведенного исследования показали, что пациенты после операции ДКПА имели нарушения диастолических свойств единственного желудочка сердца, выражавшиеся в удлинении периода миокардиальной диастолы и снижении соотношения скоростей быстрого и медленного наполнения. При этом механическая активность левого предсердия была более высокой, чем у здоровых обследуемых детей, на фоне низкого давления наполнения желудочка.

Возраст детей до 2 лет, а контрольная точка согласно дизайну исследования через 6 мес и 24 мес после операции?

В разделе представлены уникальные данные, полученные с помощью тканевой ЭХОКГ. Работа только выиграла, если автор представил табличные данные здоровых и детей с ФЕЖС.

Большую научную и практическую значимость имели бы данные ЭХОКГ определенные в динамики до и в различные сроки после операции.

В шестой подглаве впервые представлены результаты модифицированного теста с 6 минутной ходьбой у детей в возрасте 3 лет. В последующем данная методика применена у детей с ФЕЖС на этапе ДКПА. Выявлено, что больные с ФЕЖС имеют сниженную толерантность к физической нагрузке при сохранной хронотропной функции синусового узла.

Правильно сравнивать не только с показателями здоровых детей, а в динамике, до и после операции - как критерий эффективности операции! Аргументируйте снижение капиллярной крови кислородом до 60% во время проведения теста 6 мин ходьбы?

В заключении автор обобщает результаты выполненного исследования.

Диссертация Н.В. Ершовой содержит 6 выводов и 6 практических рекомендаций, в которых каждая позиция тщательно аргументирована.

Основные фрагменты диссертационной работы доложены на республиканских и региональных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых журналах из перечня ВАК. Автореферат диссертации содержит основные наиболее важные аспекты данного исследования.

По диссертации Ершовой Н.В. принципиальных замечаний нет, однако есть некоторые замечания дискуссионного характера, требующие уточнения и пояснения автора:

1. Почему критерий включения до 13 лет?

2. Трудно воспринимать разные группы, подгруппы. Вносит путаницу. Этого можно было избежать если бы автор представил правильно оформленный дизайн исследования.

3. У всех ли обследованных больных удалось измерить давление в легочной артерии по данным катетеризации правых отделов сердца? И на что в этих случаях ориентировались при определении показаний выполнения операции?

4. В подгруппе больных с давлением в легочной артерии более 15 мм рт.ст. необходимо уточнить анатомию ФЕЖС, характер выполненной операции в период новорожденности, наличие ДИЛК?

5. Позволю не огласиться с утверждением, что тест с 100% кислородом является «золотом» стандартом при ИМДЛА. Согласно Европейским рекомендациям по легочной гипертензии (2015) – вазореактивный тест рекомендуют проводить с NO или простагландинами.

6. Чем можно объяснить повышение давления в легочной артерии в первые сутки после операции?

7. Автор в раннем послеоперационном периоде при повышении давления в легочной артерии рекомендует назначать Силденафил! А были ли клинические проявления легочной гипертензии в этот период? Хотелось бы уточнить подробнее дозу, метод и способ введения, кратность, контроль. Удивляет, что за 2

дня давление в легочной артерии снизилось? В этой ситуации напрашивается группа сравнения.

8. Можно усомниться в достоверности разницы – «среднее давление в легочной артерии незначимо, но достоверно снижалось с 20 до 19 мм рт. ст., $p=0,022$, причиной снижения давления была гиперволемиа малого круга кровообращения после проведения функциональной пробы (стр.80)»

9. В диссертации не описана медикаментозная терапия, осложнения и течение послеоперационного периода. Сроки пребывания в стационаре.

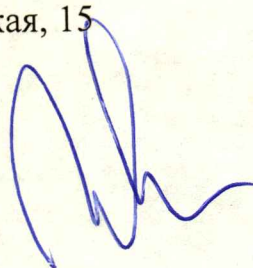
10. Предложенный алгоритм обследования пациентов с ФЕЖС - усовершенствован автором. Вопрос – если давление в легочной артерии 16 мм рт.ст, а ОЛС 3 ЕД Wood/м2 - откажите в операции? Так какие же оптимальные показатели среднего давления в легочной артерии для выполнения ДКПА у детей с ФЕЖС?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Ершовой Надежды Викторовны «Особенности клинического состояния и сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца на этапе двунаправленного кавопульмонального соединения», является законченным, самостоятельным трудом, по своей актуальности, теоретической и практической значимости, методическому подходу, полученным результатам является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи по изучению клинико-функционального состояния детей с ФЕЖС на этапе двунаправленного кавопульмонального соединения. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Министерства образования и науки РФ. По актуальности, методологическому подходу, новизне, обоснованности научных положений, выводов и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 №842 в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г №748) ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Ведущий научный сотрудник
Центра новых хирургических технологий
федеральное государственное бюджетное учреждение
Национальный медицинский исследовательский центр
имени академика Е.Н.Мешалкина Министерства здравоохранения
Российской Федерации
630055 г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15
8(383) – 347-60-66
доктор медицинских наук, профессор
09.11.2017 г.



Иванов Сергей Николаевич

Личную подпись Иванова С. Н. уполномочено

