

О Т З Ы В

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Кавардаковой Елены Сергеевны на тему «Особенности системной и регионарной гемодинамики, клинического статуса и состояния печени у пациентов с функционально единственным желудочком сердца до и после операции тотального cavoпульмонального соединения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Кавардаковой Е. С. является самостоятельным научным исследованием выполненным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии и посвящена одной из актуальных проблем кардиологии оценки функционального состояния и результатов гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка сердца у детей.

На сегодняшний день врожденные пороки сердца (ВПС) являются одной из основных причин заболеваемости и детской смертности. Врожденные аномалии развития занимают третье место в структуре младенческой смертности, при этом половину случаев летальных исходов составляют ВПС. В России ежегодно более 15000 детей рождается с ВПС, из них 50–70 % требуют хирургического вмешательства в течение первого года жизни, включая период новорожденности (Горбрых Ю.Н., 2007; O'Leary P.W., 2002). Частота встречаемости ВПС с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС) 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 ЕЖС 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).

Хирургическое лечение особенно сложных врожденных пороков сердца, 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.

Функционально единственные желудочки сердца являются наиболее сложными врожденными пороками. Сложность состоит не только в специфической анатомии порока, но и в невозможности выполнения радикальной коррекции [Jacobs M., 2006].

Операция тотального cavoпульмонального соединения является заключительным этапом гемодинамической коррекции у детей с функционально единственным желудочком сердца [Fontan F., 1971].

Последние годы чаще используется модификация операции Фонтена - тотальное cavoпульмональное соединение экстракардиальным кондуитом, которая позволила снизить смертность и риск послеоперационных осложнений.

Часто в послеоперационном периоде наблюдается снижение систоло-диастолических свойств миокарда системного желудочка; прогрессирующая гепатопатия, а также признаки энтеропатии и пластического бронхита [Goldberg D., 2010].

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

Несмотря на широкое использование операции ТКПС у детей с ФЕЖС, до настоящего времени не существует четких критериев использования разгрузочной фистулы, не описаны оптимальные размеры фенестрации, показания и сроки ее закрытия.

Таким образом, в настоящее время по прежнему продолжается активное обсуждение факторов риска успешного выполнения операции тотального кавопульмонального соединения (ТКПС). Не достаточно изучены изменения эхокардиографических параметров у пациентов после операции ТКПС в раннем и отдаленном периодах наблюдения и зависимость гемодинамических показателей от типа желудочка. Не разработана методика рутинного использования разгрузочной фенестрации, с определением критериев и сроков ее закрытия, а также влияния тотального кавопульмонального соединения на функцию печени в различные сроки после операции у детей с единственным желудочком сердца.

Данные нерешенные вопросы определяют несомненную актуальность выбранной темы диссертации и послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

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 диссертационной работе автор делает акцент сразу на несколько важных аспектов циркуляции ФЕЖС: описывает осложнения, возникающие как в раннем послеоперационном периоде (длительные внутриполостные эксфузии), так и в отдаленном периоде наблюдения (печеночные нарушения), анализирует факторы риска и возможности компенсации, возникающих осложнений; оценивает динамику изменений внутрисердечной гемодинамики у пациентов с системным правым и системным левым желудочком; оценивает функцию печени, используя современные лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Автором определены основные факторы риска развития длительных плевральных эксфузий у пациентов в раннем послеоперационном периоде фенестрированного тотального cavoпульмонального соединения.

Установлено, что длительность искусственного кровообращения более $65 (\pm 2,8)$ минут ($p < 0,01$), увеличивающееся при коррекции дополнительных внутрисердечных аномалий; доминантный правый желудочек ($p < 0,01$) и окклюзия ветвей легочной артерии ($p = 0,035$); а также сочетание таких факторов, как нахождение в системной позиции правого желудочка и размер кондуита ТКПС являются предикторами длительной плевральной экссудации.

Автором впервые в РФ разработана методика неинвазивной оценки давления в кондуите ТКПС у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, что является важным аспектом в детской кардиохирургии.

Предпочтительным временем для окклюзии фенестрации у пациентов с функционально единственным желудочком сердца является период 5,5-6 месяцев после операции ТКПС. Выполнение окклюзии фенестрации в более

раннем периоде неоправданно и имеется высокий риск развития таких осложнений как пластический бронхит и белоктерная энтеропатия. Окклюзия фенестрации в более поздние сроки приводит к негативным последствиям со стороны центральной нервной системы.

В работе показано, что перед окклюзией фенестрации среднее давление в кондуите ТКПС менее 15 мм рт.ст. и ТПГ менее 10 мм рт.ст., по данным катетеризации сердца, являются абсолютными показаниями для закрытия фенестрации; а показатели среднего давления в кондуите ТКПС = 14-15 мм рт.ст. и ТПГ = 10 мм рт.ст. - являются пограничными и требуют проведения пробной окклюзии баллоном. При повышении среднего давления в кондуите ТКПС более 4-5 мм рт.ст. от исходного и наличии ТПГ более 10 мм рт.ст. - окклюзия фенестрации противопоказана.

Пациенты с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде имеют более высокие показатели насосной и более низкие показатели сократительной функции желудочка по сравнению со здоровыми пациентами.

При сравнении эхокардиографических показателей у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде и пациентами через 1 год после операции ТКПС (на фоне закрытой фенестрации), достоверных различий между показателями, отражающими функцию ЕЖС (ФВ, СИ, скорость нарастания внутрижелудочкового давления в систолу ($dp/dT \max$), MPI, индекс сферичности) обнаружено не было.

При анализе внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ через 5-7 лет после операции ТКПС более высокие значения давления наполнения ЕЖС (КДД), были характерны для доминантного правого желудочка сердца.

Впервые разработана методика неинвазивной оценки плотности печени по данным акустической денситометрии, позволяющая проводить обследование у детей с функционально единственным желудочком сердца.

Снижение сердечного выброса ($\leq 2,3$ л/мин/м²), повышение общего периферического сосудистого сопротивления (≥ 20 Ед. Wood.) и давления в

кондуите ТКПС более 11-12 мм рт.ст., являются основными факторами риска развития печеночной дисфункции у пациентов после операции ТКПС.

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

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации

Диссертационная работы проведена на высоком методологическом уровне с использованием самых современных высокоинформативных методов исследования. Высокая степень доказательности установленных в работе фактов определяется использованием современного статистического анализа. Для достижения поставленных задач автором в динамике обследованы 93 пациента 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 диссертационной работы. 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.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 167 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 19 отечественных и 167 зарубежных источника. Работа представлена 37 таблицами и 16 рисунками.

Во введении сформулированы цель и соответствующие ей задачи исследования, определены актуальность, научная новизна, а также практическая значимость диссертационной работы.

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 описаны распространенность, анатомические особенности, способы и исходы хирургической коррекции пациентов с ФЕЖС. Автор детально остановился на особенностях сердечно-легочной гемодинамики на этапе тотального кавапульмонального соединения, где подробно расписаны основные аспекты физиологии пациентов с ФЕЖС и виды гемодинамической коррекции в разные возрастные периоды.

Диссертант представил подробное описание операции тотального кавапульмонального соединения, основные критерии для успешной коррекции и преимущества данной операции перед другими вариантами.

Автор подробно описывает нормальную циркуляцию печени и развитие дисциркуляторных нарушений у пациентов после операции Фонтена; отражает современные подходы в диагностике и лечении печеночных нарушений.

Хочется обратить внимание, что в списке литературы за последние 5 лет всего 19 (10,2%) публикаций. Следует заметить, что автор, приводя ссылки на публикации, недостаточно цитирует работы многих выдающихся и ведущих российских кардиологов.

Вторая глава диссертационной работы, отражающая материалы и методы исследования, характеризует группы наблюдения, критерии их отбора и подробно отражает методы исследования, включающие клиничко-анамнестический, функциональные, лабораторные и инвазивные. Первичный материал исследования обработан поэтапно с использованием стандартных методов медицинской статистики. Обследования проводились непосредственно перед операцией ТКПС, в раннем послеоперационном периоде, на этапе окклюзии фенестрации (6 месяцев после операции ТКПС), через 1 год и через 5-7 лет после операции ТКПС.

Автором представлены критерии включения и исключения, первичные и вторичные конечные точки. Описание анатомии пороков и хирургической техники позволяет составить впечатление о широком спектре патологии, при которой выполнялись данные операции.

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. Оценивалась диастолическая функция ФЕЖС, измеряли объем ФЕЖС и массу миокарда, определяли насосную функцию ЕЖС и его диастолические свойства.

Для определения давления в кондуите ТКПС автором был разработан способ, при котором оценивалась скорость кровотока в печеночной вене.

Для оценки функции печени использовали общеклинические показатели, а также данные ультразвукового исследования.

Степень фиброза печени изучалась с помощью транзIENTной эластографии на аппарате Fibroscan 502. Кроме того, автором была разработана новая методика оценки плотности печени, используя акустическую денситометрию.

Третья глава диссертации посвящена результатам формирования ТКПС с фенестрацией у больных с ФЕЖС в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Детально представлен анализ причин развития длительных плевральных эксфузий и оцениваются внутрисердечные изменения по результатам ЭхоКГ, возникающие у детей в первую неделю после операции ТКПС. Так, по мнению автора, на длительность плевральных эксфузий в большей степени оказывают влияние продолжительность искусственного кровообращения во время операции ТКПС, наличие в системной позиции правого желудочка и наличие стеноза/окклюзии ветвей легочных артерий.

Кроме этого автор определяет оптимальные критерии для окклюзии разгрузочной фенестрации, проводит сравнение ЭхоКГ показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с системным правым и левым желудочком.

По мнению автора, стабилизация сердечно-легочной гемодинамики после операции ТКПС у большинства пациентов происходит через 6 месяцев, что позволяет провести окклюзию фенестрации в этот период у большей части детей с ФЕЖС. Так, оптимальными показателями для окклюзии фенестрации являются исходные значения среднего давления в кондуите ТКПС менее 15 мм рт.ст. и транспульмональный градиент менее 10 мм рт.ст. по данным катетеризации сердца.

Четвертая глава диссертации посвящена влиянию ТКПС на развитие печеночной дисфункции у больных с ФЕЖС.

Автор описывает изменения в печени, возникающие у пациентов с ФЕЖС на разных этапах наблюдения. Представлены различия между желудочками, работающими на системный кровоток, а также сравнивает показатели, оценивающие функцию печени у пациентов в отдаленном периоде операции тотального кавопульмонального соединения со здоровыми детьми.

При оценке функции печени в раннем послеоперационном периоде (7-15 дней после операции ТКПС), как при системном правом, так и левом желудочках, отмечалось значимое повышение уровня тромбоцитов по сравнению с исходными данными, что, вероятно, было связано с наличием системного воспалительного ответа из-за повреждающего действия ИК во время операции ТКПС.

При проведении анализа лабораторных показателей функции печени до операции ТКПС и через 6 месяцев после операции ТКПС, у 17 из 85 детей (20%) уровень МНО был выше возрастной нормы, что можно расценивать как начальные проявления печеночной дисфункции.

При сравнении показателей функции печени у пациентов с СГЛОС и другими вариантами ФЕЖС по данным инструментальных методов обследования, достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было.

При сравнении лабораторных показателей функции печени через 5-7 лет после операции ТКПС по типу доминантного желудочка, достоверное различие было обнаружено по уровню тромбоцитов, гамма-ГТТ, АЛТ и АСТ.

Среди пациентов, обследованных через 5-7 лет после ТКПС, большинство детей ($n=20$, 76,9%) имели умеренную степень фиброза.

Показатель жёсткости печени по данным эластографии у пациентов с ФЕЖС был значимо выше, чем в группе контроля.

Следует отметить, что наиболее высокие показатели плотности печени, по данным акустической денситометрии, наблюдались в раннем послеоперационном периоде ТКПС, что было связано не с повреждением печени после операции ТКПС, а с повышением общего легочного сосудистого сопротивления, нарастанием давления в нижнем кавопульмональном соединении и развитием застойных явлений в печеночной ткани.

Снижение сердечного выброса ($\leq 2,3$ л/мин/м²), повышение общего периферического сосудистого сопротивления (≥ 20 Ед. Wood.) и давления в

кондуите ТКПС более 11-12 мм рт.ст., являются основными факторами риска развития печеночной дисфункции у пациентов после операции ТКПС.

В заключении автор обобщает результаты выполненного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором данные могут быть использованы в клинической практике учреждений кардиохирургического профиля, занимающихся диагностикой, наблюдением и лечением врожденных пороков сердца с унивентрикулярной гемодинамикой.

Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах

Результаты исследования могут быть использованы в качестве лекционного материала у студентов медицинских ВУЗов, а также практической деятельности педиатров, кардиологов и кардиохирургов.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Диссертация Е.С. Кавардаковой содержит 7 выводов и 6 практических рекомендаций, в которых каждая позиция тщательно аргументирована и абсолютно достоверна.

Основные положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы результатами выполненной работы, согласно поставленным целям и задачам исследования. Выводы логично вытекают из основного содержания диссертации, корректны, грамотно сформулированы.

Автор лично проанализировала отечественную и зарубежную литературу по теме исследования. Проводила отбор больных в соответствии с критериями включения и исключения, клинический осмотр, вносила данные в базу, анализировала полученные результаты и их статистическую обработку. На основании полученных данных сформулированы выводы и

разработаны практические рекомендации, а также осуществлялась подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях по материалам диссертационной работы. Основные фрагменты диссертационной работы доложены на международных, республиканских и региональных научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 журнальных статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Получено 3 патента на изобретение: «Способ неинвазивной диагностики патологии печени у детей с функционально единственным желудочком сердца». «Способ неинвазивного определения давления в нижнем cavoпюльмональном соединении у детей с функционально единственным желудочком сердца после операции тотального cavoпюльмонального соединения». «Способ определения возможности эндоваскулярного закрытия фенестрации экстракардиального кондуита у пациентов с функционально единственным желудочком сердца после операции тотального cavoпюльмонального соединения при пограничных показателях сердечно-легочной гемодинамики».

Аннотация диссертации содержит основные наиболее важные аспекты данного исследования.

По диссертации Кавардаковой Е.С. принципиальных замечаний нет, однако есть некоторые вопросы дискуссионного характера, требующие уточнения и объяснения автора:

1. Список литературы оформлен не по требованиям ГОСТ 7.1.
2. Как часто и какие встречались проявления энтеропатии и какую схему медикаментозной терапии у детей с ФЕЖС после операции Вы использовали?
3. Чем можно объяснить влияние продолжительности ИК на плевральные экссудации и проводился ли сравнительный анализ?

4. Как часто выполняли и какие показания для инвазивного измерения давления в системе легочной артерии и ангиографии кондуита после операции ТКПС?
5. На какие клиничко-функциональные параметры следует ориентироваться при решении вопроса о закрытии фенестрации у больных ФЕЖС после операции ТКПС?
6. Учитывали возраст и факторы риска при формировании размера фенестрации во время операции ТКПС?
7. В каких случаях и какая рекомендуется медикаментозная коррекция печеночной дисфункции у детей с ФЕЖС после операции ТКПС?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кавардаковой Е.С. на тему “Особенности системной и регионарной гемодинамики, клинического статуса и состояния печени у пациентов с функционально единственным желудочком сердца до и после операции тотального кавопульмонального соединения”, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные научно-практические задачи по изучению особенностей гемодинамики и функции печени у детей с ФЕЖС до и после операции тотального 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” (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакции 01.10.2018 г. № 1168) ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология
(медицинские науки).

Ведущий научный сотрудник

Центра новых хирургических технологий

федеральное государственное бюджетное учреждение

Национальный медицинский исследовательский центр

имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства здравоохранения

Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор  Иванов Сергей Николаевич

27.03.2019 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение

Национальный медицинский исследовательский центр

имени академика Е.Н. Мешалкина Министерства Здравоохранения

Российской Федерации

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, Тел.: 8(383)-347-60-66

e-mail: mail@meshalkin.ru

Подпись д.м.н., профессора Иванова Сергея Николаевича заверяю

Заместитель директора по научно-организационной работе

ФГБУ «НМИЦ имени акад. Е.Н. Мешалкина»

Минздрава России

д.м.н.



Артеменко С.Н.