

УТВЕРЖДАЮ

Проректор ФГБОУ ВО
«Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
– начальник Управления
научной политики и организации
научных исследований,
доктор физико-математических наук,
профессор РАН

Федянин Андрей Анатольевич



2019 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организацией - ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» о научно-практической значимости диссертационной работы Тутера Дениса Сергеевича на тему: «Влияние дистантного ишемического преокондиционирования и интервальных гипокси-гипероксических тренировок на течение операции и послеоперационный период при шунтировании коронарных артерий», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертации

Важнейшей проблемой современной кардиологии остается неуклонный рост заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), при этом, несмотря на значительные успехи в ее диагностике и консервативном лечении, ИБС остается одной из ведущих причин инвалидности и смертности населения во всем мире. Для пациентов с тяжелым многососудистым поражением сосудов сердца основным методом лечения, способным увеличить продолжительность и качество жизни, остается шунтирование коронарных артерий (КШ). Учитывая высокую травматичность данных операций, поиск новых механизмов

кардиопротекции, способных снизить число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, является, безусловно, актуальной задачей. Эффект прекондиционирования как метод подготовки к кардиохирургическим операциям активно изучается в течение нескольких десятилетий. Особые надежды возлагались на дистантное ишемическое прекондиционирование (ДИП), учитывая обнадеживающие результаты первых исследований, а также простоту и дешевизну этого метода. Однако результаты нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследований (RIPHeart и ERICCA) поставили под сомнение целесообразность использования ДИП в кардиологии и кардиохирургии. Во многом, отрицательный результат, полученный в этих работах, можно связать с неоптимальной схемой проведения ДИП, а также с возможностью нивелирования кардиопротективного эффекта используемыми в ходе операции анестетиками. Безусловно, идея использования эффекта прекондиционирования как метода повышения устойчивости миокарда к повреждающему воздействию ишемии/реперфузии остается перспективной и многообещающей. Соответственно, разработка новых эффективных методов достижения кардиопротекции с помощью прекондиционирования является на сегодняшний день актуальной задачей.

Учитывая несомненную важность решения данной проблемы, диссертация Тутера Дениса Сергеевича представляет безусловный научный интерес.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы и базируются на результатах обследования достаточно большого числа пациентов (127 больных с доказанной ишемической болезнью сердца). Автором применены современные методы исследования, выполнена адекватная статистическая обработка полученных данных. Бесспорным достоинством работы является наличие

группы плацебо-контроля, что дополнительно обеспечивает достоверность и обоснованность приведенных результатов. Понятно и логично составлен дизайн исследования. Четко сформулированы цель и задачи, им в полной мере соответствуют выводы и практические рекомендации.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

В данной работе исследована очень важная и перспективная для кардиологии тема – возможность использования естественных защитных механизмов организма для улучшения прогноза больных при высокотравматичных операциях коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения (ИК). Нужно учитывать, что патологическое воздействие в данном случае носит многофакторный характер, и обусловлено не только самой хирургической травмой, но и возникающей ишемией, реперфузионным повреждением, а также системной воспалительной реакцией на фоне ИК. При этом сегодня известно, что человеческий организм имеет в своем распоряжении механизмы повышения устойчивости к данным неблагоприятным факторам, один из которых – прекондиционирование. Однако до настоящего времени данный феномен не нашел своего применения в широкой клинической практике.

Впервые в рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании выполнено сравнение различных вариантов прекондиционирования. Осуществлена попытка поиска наиболее эффективной методики, опирающаяся на современные представления о механизмах прекондиционирования и результаты ранее проведенных исследований. Представляется перспективным предложенная схема гипокси-гипероксических тренировок (ИГГТ) в качестве метода кардиопротекции, учитывая достоверно меньшее повышение уровня тропонина I через сутки после операции. Подчеркивает достоверность результатов сравнение не только двух основных групп между собой (ДИП и ИГГТ), но и с группой плацебо-контроля.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Учитывая большое количество ежегодно проводимых операций шунтирования коронарных артерий как во всем мире, так и в России, возможность улучшить periоперационный прогноз является крайне важной задачей. Несмотря на то, что в данной работе с использованием ИГГТ не удалось добиться достоверного снижения числа интраоперационных осложнений (что вполне объяснимо, учитывая небольшое число имевших место осложнений и относительно небольшую выборку), меньший уровень послеоперационного тропонина представляет как научный интерес, так и перспективу практического использования изучаемой методики. Автором показана целесообразность дальнейшего изучения гипокси-гипероксического прекондиционирования, поиск наиболее оптимальной схемы проведения тренировок.

Также полезным видится результат изучения ДИП. Спорные результаты предыдущих исследований во многом связываются с разной схемой анестезии у исследуемых пациентов. Активно обсуждается вопрос выбора между летучими анестетиками и внутривенными (в первую очередь, пропофолом). В данной работе проведена попытка изолировать влияние препаратов для анестезии на эффективность дистантного прекондиционирования – процедура проводилась до начала вводного наркоза. Однако результат оказался аналогичен работам, в которых ДИП проводился уже после начала использования анестетиков, то есть метод оказался неэффективен. Вероятно, сам принцип достижения кардиопroteкции с помощью создания кратковременной локальной ишемии в конечности является бесперспективным вне зависимости от схемы анестезии.

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана в классическом стиле. Включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. Изложена на 94

страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 186 источников, из которых 168 зарубежные.

По построению, объему, оформлению и изложению материала работа полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В начале работы автором обоснована актуальность для науки и новизна темы исследования. Понятно и четко поставлены цель и задачи диссертационной работы.

Обзор литературы включает анализ современных данных о механизме повреждения миокарда во время коронарного шунтирования. Рассмотрены различные варианты защиты миокарда от интраоперационного повреждения. Проанализированы результаты ранее проведенных работ по изучению эффекта прекондиционирования, разобраны вероятные причины их неоднородности.

В главе «Материалы и методы» приведена подробная клинико-демографическая характеристика включенных в исследование пациентов. В ходе межгруппового сравнения подчеркивается отсутствие различий по всем основным показателям.

Подробно обсуждается проблема безопасности исследуемых схем прекондиционирования. Разбираются сложности использования гипоксических газовых смесей у пациентов с ИБС. Подчеркивается важность постоянного контроля уровня сатурации кислорода при проведении ИГГТ, возможность улучшения переносимости гипоксического прекондиционирования при сочетании с эпизодами гипероксии.

Далее приведены результаты исследования, частота всех зарегистрированных интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в каждой из групп сравнения. Вызывает интерес тот факт, что первичные конечные точки (летальный исход и желудочковая тахикардия) имели место только в группе плацебо-контроля. Однако из-за малого числа осложнений различия нельзя считать достоверными. Аналогично можно

сказать и по поводу тенденции к уменьшению числа пароксизмов фибрилляции предсердий в группе ИГГТ. Как известно, пароксизмы наджелудочковой тахикардии являются одними из самых частых осложнений в ходе проведения КШ. Они редко являются жизнеугрожающими для больного, но возможно усугубление явлений сердечной и коронарной недостаточности.

Подробно описаны результаты исследования тропонина I во всех трех группах сравнения. Приведены достаточные статистические подтверждения достоверности более низкого его уровня через сутки после операции в группе ИГГТ по сравнению как с группой плацебо-контроля, так и ДИП.

Представляется вполне реалистичной и перспективной использование ИГГТ в практической кардиологии в случае подтверждения выявленных тенденций в более крупных исследованиях.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и их обсуждения.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертации могут быть использованы в практической работе отделений кардиологического и кардиохирургического профилей, занимающихся вопросами подготовки и ведения пациентов к шунтированию коронарных артерий. Полученные автором данные могут быть использованы в учебном процессе программ высшего профессионального образования по специальности «кардиология», а также в послевузовском профессиональном образовании для слушателей дисциплины «кардиология».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

По теме диссертации опубликовано достаточное количество научных печатных работ – 9, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

(из них одна в зарубежном издании), в которых полностью отражены результаты исследования.

Основные положения доложены на Всероссийской научно-практической междисциплинарной конференции с международным участием «Реабилитация и профилактика» (Москва, 2015г.) и Европейском кардиологическом конгрессе (Барселона, 2017г.).

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования: разработке дизайна, наборе пациентов и группы плацебо-контроля, проведении процедур ДИП, ИГГТ, анализе полученных данных, формулировании выводов и практических рекомендаций.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Непринципиальные замечания: сложность восприятия некоторых таблиц и рисунков, небольшое количество ссылок на отечественные работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Тутера Дениса Сергеевича на тему «Влияние дистантного ишемического прекондиционирования и интервальных гипоксии-гипероксических тренировок на течение операции и послеоперационный период при шунтировании коронарных артерий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной оригинальной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной кардиологии – изучение эффекта прекондиционирования с целью кардиопroteкции при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК, что имеет важное значение для специальности 14.01.05 Кардиология.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п.9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 в последней редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Тутер Денис Сергеевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Тутера Дениса Сергеевича подготовлен заместителем директора по научной работе Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, членом-корреспондентом РАН, профессором, доктором медицинских наук Мацкеплишвили Симоном Теймуразовичем. Обсужден и утвержден на заседании отдела возраст-ассоциированных заболеваний, отела внутренних болезней, отделения кардиологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, протокол №4 от 12 сентября 2019 г.

Доктор медицинских наук

(14.01.05 – кардиология), профессор, профессор РАН,
член-корреспондент РАН

Заместитель директора по научной работе
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»

Мацкеплишвили Симон Теймуразович

Подпись д.м.н. Мацкеплишвили С.Т. ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь

Медицинского научно-образовательного центра
ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»

Доктор медциских наук, профессор
Орлова Яна Артуровна

