

ОТЗЫВ
официального оппонента
доктора медицинских наук (14.01.20 – Анестезиология и реаниматология)
Гребенчикова Олега Александровича о диссертации
Тутера Дениса Сергеевича на тему: «Влияние дистантного ишемического
прекондиционирования и интервальных гипокси-гипероксических
тренировок на течение операции и послеоперационный период при
шунтировании коронарных артерий»,
представленную в диссертационный совет Д 208.040.05
при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы исследования.

Сложно переоценить значение ишемической болезни сердца (ИБС) в общей заболеваемости и смертности населения как у нас в стране, так и во всем мире. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий является ведущей причиной инвалидности и смерти среди всех сердечно-сосудистых заболеваний. Вполне естественно, что именно на первичную и вторичную профилактику ИБС сегодня направлены основные усилия медицинского сообщества. Однако, не смотря на значительные успехи в профилактике и медикаментозной терапии, не теряют актуальность оперативные методы лечения, в том числе реваскуляризация миокарда путем шунтирования коронарных артерий. Несмотря на возрастание доли операций на работающем сердце, тем не менее, подавляющее большинство реваскуляризаций миокарда осуществляют с применением искусственного кровообращения. Оперативная техника в данном случае подразумевает работу в условиях «сухого», обескровленного операционного поля и отсутствия спонтанной сердечной деятельности, для чего выполняют кардиоплегию, а циркуляция крови, обогащение ее кислородом и удаление углекислого газа обеспечивается работой аппарата ИК. Момент пережатия аорты знаменует начало ишемии миокарда, длившейся в течение большей части основного этапа аортокоронарного шунтирования. К наиболее частым причинам смерти больных в раннем послеоперационном периоде относят острую сердечную недостаточность, аритмию, респираторный дистресс-синдром, острую почечную недостаточность, а также синдром полиорганной недостаточности. Патофизиологической основой этих органных дисфункций служат

ишемические и реперфузионные нарушения с развитием системного воспалительного ответа. Поэтому поиск новых методик уменьшения интраоперационного повреждения миокарда и профилактика полиорганной недостаточности при шунтировании коронарных артерий безусловно является актуальной для кардиологии задачей. Особый интерес вызывает попытка задействовать для достижения этой цели естественных механизмов защиты организма, таких как эффект прекондиционирования.

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

Диссертационное исследование выполнено по единому протоколу, порядок отбора больных был строго регламентирован. Дизайн исследования достаточно прост, логичен и последователен. В исследование включено значительное число больных, исследуемые группы сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам. В том числе проведена оценка риска интраоперационных осложнений согласно современной классификации риска операций на сердце – EuroSCORE II. Несомненным достоинством работы является сравнение между собой различных методов прекондиционирования (хорошо известного дистантного ишемического и нового – гипокси-гипероксического). Для статистической обработки полученного материала применены современные методы статистического анализа. Результаты детально обсуждены и сопоставимы с данными мировой литературы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации представленной работы можно считать обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.

Работа выполнена на достаточном фактическом материале: автором проанализированы данные о 356 пациентах с ИБС, из них отобрано для участия в исследовании согласно критериям включения и исключения 127 больных. У всех согласно с современными рекомендациями имелись показания к операции – прямой реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий.

Основная научная новизна работы заключается в использовании в качестве метода подготовки к операции коронарному шунтированию интервальных тренировок, включающих чередование гипоксии и гипероксии. Данная методика ранее никогда не исследовалась как способ повышения устойчивости сердца к хирургическому вмешательству. Также представляет

большой научный интерес прямое сравнение в ходе рандомизированного проспективного исследования двух различных механизмов прекондиционирования – дистантного ишемического и гипокси-гипероксического.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Значимость данной работы для науки и практики определяется тем, что показана безопасность использования сочетания коротких контролируемых эпизодов гипоксии и гипероксии для пациентов с тяжелой формой ИБС. В ходе таких тренировок не зафиксировано значимых осложнений, в том числе приступов стенокардии, что могло быть вполне ожидаемо у больных со стенозирующими атеросклерозом коронарных артерий. Показана возможность снижения степени повреждения миокарда в ходе коронарного шунтирования с помощью интервальных гипокси-гипероксических тренировок у пациентов с тяжелой формой ИБС и преимущество этого метода прекондиционирования перед дистантным ишемическим прекондиционированием.

Это позволяет продолжить работу по изучению влияния интервальных гипокси-гипероксических тренировок на различные патологические состояния как сердечно-сосудистой системы, так и иных органов и систем организма.

Параллельно показана неэффективность применения дистантного ишемического прекондиционирования в качестве метода подготовки к шунтированию коронарных артерий.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа Тутера Д.С. выполнена по специальности «кардиология» и полностью соответствует этой дисциплине.

Диссертация построена традиционно: включает описание актуальности исследования, обзора литературы, материалов и методов, изложение результатов и обсуждение, после чего следуют выводы и практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 94 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками. В списке литературы 186 источников, 18 из которых отечественные, остальные – зарубежные.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы, сформулирована цель и обозначены его задачи.

Подробно представлен обзор имеющейся по теме мировой литературы, отражены ограничения существующих рандомизированных клинических исследований в отношении различных вариантов прекондиционирования миокарда как методов подготовки при кардиохирургических операциях.

Материалы и методы доступно изложены, в главе содержится клиническая характеристика обследованных пациентов, подробно изложены методики их отбора в исследование (критерии включения и исключения) и методы клинического исследования. В главе четко и лаконично представлен дизайн диссертационной работы, описан комплекс использовавшихся методик. Достоверность полученных результатов диссертант устанавливал на основании максимально надежных современных статистических критериев. Материалы главы свидетельствуют о высоком методологическом и методическом уровне работы, дают основания считать полученные результаты полностью корректными с позиций доказательной медицины.

Результаты исследования изложены логично и последовательно. В начале данной главы автор подробно обсуждает вопрос безопасности исследуемых методик подготовки к КШ. Приводится число побочных эффектов как при проведении интервальных гипокси-гипероксических тренировок, так и дистантного ишемического прекондиционирования. Отмечается лучшая переносимость ИГГТ по сравнению с ДИП, проводимой до вводного наркоза. Описана динамика насыщения крови кислородом во время вдыхания пациентами гипоксической и гипероксической газовой смеси, показана безопасность контролируемого снижения сатурации кислорода у больных с тяжелой формой ИБС. Также отмечено отсутствие значимого нарастания во время тренировок ЧСС, что крайне важно для этой группы пациентов.

Приведен пример ИГГТ с демонстрацией графиков, отражающих изменение сатурации кислорода и ЧСС в зависимости от характеристик вдыхаемой газовой смеси.

Подробно описана частота всех имевших место интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений в каждой из групп сравнения. Прямо отмечается отсутствие достоверных различий по частоте первичный конечных точек, несмотря на то, что жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков) и летальный исход имели место только в контрольной группе.

Отмечен достоверно более низкий уровень тропонина I через 24 часа после операции в группе ИГГТ по сравнению как с группой контроля, так и ДИП. Подчеркивается отсутствие достоверной разницы в приросте тропонина после операции между группами ДИП и контроля. С целью подтверждения достоверности полученных результатов проводится дополнительный анализ сравнения уровня послеоперационного тропонина между группой ИГГТ и объединенными ДИП и контроля. В результате уменьшение прироста

тропонина в группе ИГГТ представляется весьма убедительной, значение р составило 0,007.

В конце данной главы автор анализирует динамику лактата в венозной крови у пациентов через сутки после операции в зависимости от схемы предоперационной подготовки. Отмечается меньший уровень накопления лактата в группе ИГГТ по сравнению с остальными группами. Тогда как разницы между группами ДИП и контроля вновь не обнаружено.

Обсуждение полученных результатов достаточно подробное. Имеется сопоставление собственных результатов с данными мировой литературы.

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

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет, однако хотелось бы уточнить позицию автора по следующим вопросам: отражает ли динамика лактата в венозной крови энергоэффективность кардиомиоцитов после оперативного вмешательства и насколько уместен термин энцефалопатия при диагностике неврологических нарушений в послеоперационном периоде?

Эти вопросы не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенной научной работы, они отражают интерес к этой теме, ее актуальность и значение, которое имеет это исследование для клинической практики.

По результатам диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 из них в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых ВАК научных изданий.

Автореферат отражает основные положения научной работы, изложен на 26 страницах и является законченным самостоятельным трудом. В библиографической ссылке указаны основные работы автора, опубликованные в печати. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научных форумах всероссийского и международного масштаба.

Заключение.

Диссертация Тутера Дениса Сергеевича на тему «Влияние дистантного ишемического прекондиционирования и интервальных гипокси-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, связанной с поиском новых методов кардиопротекции при кардиохирургическом вмешательстве – шунтировании коронарных артерий с использованием ИК. Диссертация имеет как научное, так и практическое значение для кардиологии.

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 с изменениями от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. № 650 и от 28.08.2017г. №1024, 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.

Официальный оппонент,
Доктор медицинских наук
(14.01.20 – Анестезиология и реаниматология),
заведующий лабораторией и главный научный сотрудник
лаборатории органопротекции при критических состояниях
Научно-исследовательского института общей реаниматологии
имени В.А. Неговского ФГБНУ Федерального
научно-клинического центра реаниматологии
и реабилитологии Министерства
образования и науки РФ

Гребенчиков О. А.

Подпись д.м.н. Гребенчика О.А. заверяю.
Ученый секретарь НИИ общей реаниматологии
им. Неговского ФНКЦ РР,
заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор



Долгих В.Т.

107031, г. Москва
Ул. Петровка, д. 25 стр.2
тел. 8-968-649-41-47
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru