

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук (14.01.05 – Кардиология)**

**Соболевой Галины Николаевны 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.**

Коронарное шунтирование остается основным способом улучшения прогноза больных с многососудистым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. И не смотря на громадный прогресс в области кардиохирургии и анестезиологии, данный вид операций остается крайне травматичным для пациента. Повреждение кардиомиоцитов может происходить как в результате самой хирургической травмы сердца, так и на фоне патологического воздействия ишемии/реперфузии. Для кардиологии остается крайне важной задача поиска новых способов повышения устойчивости миокарда к данным патологическим состояниям. В этом контексте перспективным выглядит использование эффекта прекондиционирования как естественного механизма защиты органов и тканей от различного рода неблагоприятного воздействия, в том числе от ишемии/реперфузии. Сама возможность «подготовки» сердца к повреждающему воздействию путем нескольких предварительных эпизодов сублетальной ишемии известна уже давно. Однако до сих пор эффект

прекондиционирования не нашел реального применения в широкой клинической практике. Во многом это связано со сложностью и до конца не изученностью механизмов формирования защитного эффекта. Таким образом, изучение различных вариантов прекондиционирования миокарда как методов подготовки к высокотравматичной операции шунтирования коронарных артерий, особенно с использованием аппарата искусственного кровообращения, безусловно является актуальной темой исследования.

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

Диссертационная работа Тутера Дениса Сергеевича представляет собой результат изучения актуальной проблемы и выполнена по заранее разработанному плану. В исследование включено достаточное число пациентов – 127 с доказанной ишемической болезнью сердца, у всех имелись показания к реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий согласно современным рекомендациям. Важным достоинством работы является сравнение как двух различных методов прекондиционирования между собой (гипокси-гипероксического и дистантного ишемического), так и с группой контроля. Отдельно стоит отметить, что пациентам контрольной группы проводились плацебо-тренировки, имитирующие интервальную гипокси-гипероксию путем подачи газовой смеси с нормальным содержанием кислорода. Все полученные данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Сформулированные выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных в работе результатов.

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что научные положения, выводы и практические рекомендации в представленной диссертационной работе полностью обоснованы.

**Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.**

прекондиционирования не нашел реального применения в широкой клинической практике. Во многом это связано со сложностью и до конца не изученностью механизмов формирования защитного эффекта. Таким образом, изучение различных вариантов прекондиционирования миокарда как методов подготовки к высокотравматичной операции шунтирования коронарных артерий, особенно с использованием аппарата искусственного кровообращения, безусловно является актуальной темой исследования.

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

Диссертационная работа Тутера Дениса Сергеевича представляет собой результат изучения актуальной проблемы и выполнена по заранее разработанному плану. В исследование включено достаточное число пациентов – 127 с доказанной ишемической болезнью сердца, у всех имелись показания к реваскуляризации миокарда путем шунтирования коронарных артерий согласно современным рекомендациям. Важным достоинством работы является сравнение как двух различных методов прекондиционирования между собой (гипокси-гипероксического и дистантного ишемического), так и с группой контроля. Отдельно стоит отметить, что пациентам контрольной группы проводились плацебо-тренировки, имитирующие интервальную гипокси-гипероксию путем подачи газовой смеси с нормальным содержанием кислорода. Все полученные данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Сформулированные выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования и логично вытекают из полученных в работе результатов.

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что научные положения, выводы и практические рекомендации в представленной диссертационной работе полностью обоснованы.

**Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.**

кардиологии и кардиохирургии, многообещающим видится его использование в неврологии, нефрологии и целом ряде иных медицинских специальностей.

Второе важное достижение этой работы – демонстрация различий в эффективности разных методов прекондиционирования. Отсутствие эффективности дистантного ишемического прекондиционирования в сравнении с ИГГТ и группой контроля создает реальные практические рекомендации по внедрению оптимального метода прекондиционирования миокарда.

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

По теме диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 1 статья в зарубежном издании, в которых полностью отражены результаты исследования.

Основные положения были доложены как на российских, так и на ведущих международных конгрессах, в том числе на Европейском кардиологической конгрессе.

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, начиная от разработки дизайна, набора пациентов и заканчивая анализом полученных данных, формулированием выводов и практических рекомендаций.

**Структура и содержание диссертации.**

Диссертация написана в классическом стиле и содержит в себе введение и 4 основные главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и обсуждение, после чего следуют выводы и практические рекомендации. Изложена работа на 94 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 186 источников, из них 18 отечественные и 168 – зарубежные.

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

Во введении автор подробно обосновывает актуальность выбранной темы и ее новизну. Определяет цель и задачи исследования, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представляет собой подробный анализ проблем и вариантов кардиопротекции при шунтировании коронарных артерий. Отдельно разбирается тема реперфузионных осложнений. Описаны опубликованные к настоящему времени работы по изучению различных вариантов прекондиционирования миокарда, подробно разобраны их недостатки. В качестве замечания в отношении оценки автором результатов фармакологического прекондиционирования (стр.23 литобзора) предлагаю внимательно отнестись к опубликованному метанализу исследований с положительным эффектом прекондиционирования никорандилом [Xiao-Tao Zhao, Chun-Fei Zhang and, Qing-Jie Liu, 2019], [Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., 2019]. Учитывая приведенные результаты работ, показавших возможность гуморального ответа уже на 4-й день гипоксических тренировок, автор обосновывает решение проводить именно 4-х дневные курсы интервальных гипокси-гипероксических тренировок (ИГГТ) перед АКШ. Выбор краткосрочной схемы ИГГТ был предопределен также возможностью в минимальные сроки достичь максимальной активизации всех известных на сегодняшний день кардиопротективных механизмов прекондиционирования на фоне воздействия гипоксии-гипероксии. В целях объективной оценки эффективности нового метода прекондиционирования проведен плацебо-контроль исследуемой процедуры, так и параллельное сравнение с доступным методом дистантного ишемического прекондиционирования.

В главе «Материалы и методы» автор достаточно полно характеризует включенные в исследование группы пациентов. Подчеркивается отсутствие различий между всеми тремя группами по основным клинико-демографическим характеристикам. Понятно и последовательно отражены результаты исследования. Отдельное место отведено вопросу безопасности исследуемых процедур, особенно воздействию гипоксии на пациентов с

тяжелой ИБС. Необходимо подчеркнуть, что регистрация периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) проводилась в соответствии с 4 унифицированным определением ИМ. Подчеркивается важность постоянного контроля насыщения крови кислородом и ЧСС во время проведения ИГГТ. Подробно описан пример ИГГТ, приведены параметры сатурации кислорода и ЧСС в моменты вдохания пациентом гипоксической и гипероксической газовых смесей.

Приведена статистика всех зарегистрированных периоперационных осложнений по каждой из исследуемых групп. Хотя достоверных различий по числу основных осложнений не обнаружено, отмечена тенденция к уменьшению числа пароксизмов фибрилляции предсердий и преходящих нарушений проводимости на уровне ножек пучка Гиса в группе ИГГТ.

Отдельный акцент сделан на достоверно меньшем уровне нарастания высокочувствительного тропонина I и лактата через сутки после операции у пациентов, прошедших курс ИГГТ. Причем как при сравнении с группой контроля, так и с группой ДИП. Подчеркивается отсутствие каких-либо преимуществ от проведения процедуры дистантного ишемического прекондиционирования.

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:

Оценка показателей сатурации крови, в том числе у больных ХОБЛ, до проведения методов прекондиционирования не отличалась между группами?

Проведение анализа по динамике тропонина в зависимости от пола, возраста могло ли повлиять на результаты исследования?

В дальнейшем рекомендуется автору провести анализ влияния ИГГТ в сравнении с другими методами прекондиционирования миокарда на развитие

сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после коронарного шунтирования.

Выводы достаточно объемные, содержат иногда констатацию фактов хода исследования.

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

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

### **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 – улучшение прогноза пациентов в ходе проведения высокотравматичной операции шунтирования коронарных артерий с использованием ИК с помощью нового метода прекондиционирования миокарда, что имеет большое 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 в последней редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Тутер Денис Сергеевич, заслуживает присуждения

сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после коронарного шунтирования.

Выводы достаточно объемные, содержат иногда констатацию фактов хода исследования.

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

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

### **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 – улучшение прогноза пациентов в ходе проведения высокотравматичной операции шунтирования коронарных артерий с использованием ИК с помощью нового метода прекондиционирования миокарда, что имеет большое 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 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.

Официальный оппонент,  
Доктор медицинских наук  
(14.01.5 – Кардиология),  
Ведущий научный сотрудник отдела ангиологии  
научно-исследовательского института  
клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Соболева Г. Н.

Подпись д.м.н. Соболевой Г.Н. заверяю.

Ученый секретарь НИИ Клинической кардиологии  
им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ  
Доктор медицинских наук

Жернакова Ю.В.



121552, г. Москва  
Ул. 3-я Черепковская, д.15а  
тел. 8-916-151-09-44  
E-mail: soboleva\_galina@inbox.ru