

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Хирманова Владимира Николаевича на диссертационное исследование Бутхашвили Мананы Иосифовны на тему: «Влияние высокодозной терапии статинами на морфологическое состояние венозных шунтов, уровень гомоцистеина и суммарное содержание оксидов азота при коронарном шунтировании», 14.01.05 – кардиология.

**Актуальность темы.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. Одним из самых распространенных методов реваскуляризации миокарда при ИБС является коронарное шунтирование (КШ). В последние годы в РФ отмечается неуклонный рост числа подобных операций на открытом сердце. Вместе с тем, пациенты после успешно выполненной операции КШ остаются в группе высокого риска в связи с опасностью прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза как в нативных сосудах, так и в сформированных маммарно-коронарных, но особенно, аорто-коронарных и анастомозах. Кроме этого, одной из проблем, нередко возникающих в коронарной хирургии, является развитие реперфузионного повреждения миокарда.

Наиболее эффективными лекарственными препаратами для предотвращения прогрессирования атеросклеротических процессов и связанных с этим сердечно-сосудистых осложнений зарекомендовали себя статины. Руководствуясь международными и отечественными рекомендациями по дислипидемии, в терапии пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относятся больные после КШ, рекомендуется использовать высокодозную терапию статинами. Эффективность и переносимость высоких доз статинов при длительном применении, их влияние на состояние шунтирующего материала у пациентов после КШ, особенно в российской популяции,

имеющей высокое распространение факторов риска, изучены недостаточно. Следует отметить потенциальную способность статинов улучшать непосредственные исходы КШ. В ряде исследований было показано участие статинов в регуляции активности ключевых факторов, отвечающих за возникновение острых ишемических повреждений, таких как эндотелиальный оксид азота (NO) и гомоцистеин.

С этих позиций, диссертационное исследование Бутхашвили М.И., целью которого явилась оценка влияния высокодозной терапии статинов на морфологические особенности венозных шунтов и метаболические маркеры эндотелиальной дисфункции для поиска потенциальной возможности улучшения исходов хирургической реваскуляризации миокарда, является, несомненно, актуальным.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоинством диссертационного исследования является высокий методический уровень. Помимо стандартных лабораторно-инструментальных методов, для анализа эффектов высокодозной терапии статинов использовалась прижизненная морфологическая и иммуногистохимическая оценка состояния венозных шунтов, применялась высокоэффективная жидкостная хроматография. Полученные данные проанализированы с использованием современных методов статистической оценки, что позволило автору сформировать обоснованные выводы и практические рекомендации. Убедительность полученных в ходе работы данных определяется достаточным объемом клинического материала: суммарно в исследование было включено 106 пациентов.

**Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики.** Научная новизна исследования, полученных

результатов и выводов, сформулированных в диссертации, заключается в получении новых данных об эффектах острого наращивания дозы аторвастатина перед плановыми операциями КШ у больных, ранее принимавших статины. В ходе исследования были выявлены положительные метаболические эффекты подобного лечения, что потенциально может улучшать непосредственные результаты оперативного лечения.

Важным с научной и практической точки зрения являются полученные в результате исследования данные о снижении степени гиперплазии интимы и меди венозных трансплантатов при высокодозной терапии розувастатином у пациентов ранее уже принимающих симвастатин в дозе 20 мг/сутки. По результатам анализа отдаленных исходов установлено, что через год после КШ рецидив стенокардии ассоциирован с исходным морфологическим состоянием венозного шунта. Помимо рекомендаций по практическому применению высокодозной терапии розувастатином с позиций гиполипидемического действия и позитивного влияния на пролиферативные процессы в венозном шунте, оценка морфологических особенностей венозных шунтов может быть использована для выявления пациентов высокого риска рецидива симптоматики ИБС после оперативного лечения.

**Оценка структуры и содержание работы.** Диссертационная работа М.И.Бутхашвили написана хорошим литературным языком, изложена в традиционном стиле на 124 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы, включающего в себя 179 источников, из них 21 отечественный и 158 зарубежный. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 13 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы, внедрены результаты исследования и показан личный вклад автора.

В **первой главе «Обзор литературы»** представлены литературные данные, свидетельствующие об актуальности выбранной темы исследования. Автор четко и подробно показал необходимость поиска возможностей улучшения исходов коронарного шунтирования у пациентов с ИБС.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования, включая общую характеристику пациентов, включенных в исследование. Подробно описаны лабораторные и инструментальные методы исследования, а также методы статистической обработки. Каждая поставленная задача решалась на определенном этапе исследования. В целом данный раздел позволяет получить полное представление о характере проведенной работы.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, изложены в третьей и четвертой главе. **Третья глава** посвящена изучению клинико-лабораторных особенностей применения реэскалационной терапии аторвастатином накануне операции, ее влияние на уровень гомоцистеина и суммарное содержание оксидов азота у пациентов ИБС перед планируемым КШ. В ходе такого лечения, которое хорошо переносится больными, было показано снижение содержания в крови оксида азота и гомоцистеина. В **четвертой главе** изложены результаты применения на протяжении месяца до операции высокодозной терапии розувастатином (вместо низкодозовой). Показаны дополнительный гиполипидемический эффект и хорошая переносимость этого лечения благоприятное влияние на морфологическое состояние большой подкожной, вены, подготовленной для формирования шунта.

В заключении лаконично, четко, в сопоставлении с данными иных опубликованных исследований представлено обсуждение полученных диссертантом результатов. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и полностью отражают содержание диссертационного исследования.

**Замечания и вопросы к работе.** Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию М.И.Бутхашвили нет.

При знакомстве с диссертационным исследованием возникли следующие вопросы:

1. Описанные морфологические изменения в венах являются проявлением старения, атеросклероза или какого-то иного класса патологии (чувствительной к лечению статинами)?

2. Как на основании полученных данных можно трактовать диагностическое, прогностическое значение показателя гомоцистеинемии и его динамики в процессе терапии статинами?

3. Что можно заключить о влиянии предшествующей терапии высокими дозами статинов на вероятность возникновения реперфузионного синдрома, его течение?

4. Наконец, в ходе публичной дискуссии мне хотелось бы понять, не считает ли автор диссертации парадоксальным факт снижения уровня оксида азота в крови (возможно, его продукции клетками) в ходе терапии статинами и попросить, следует ли это явление считать позитивным (лечебным) действием статинов?

Указанные вопросы и замечания имеют дискуссионный характер и не меняют общего положительного впечатления о работе.

**Заключение.** Диссертационная работа Бутхашвили Мананы Иосифовны на тему: «Влияние высокодозной терапии статинами на морфологическое состояние венозных шунтов, уровень гомоцистеина и суммарное содержание оксидов азота при коронарном шунтировании», 14.01.05 – кардиология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, имеющей высокую медико-социальную значимость, в которой содержится решение актуальной задачи, а именно, выявление потенциальной возможности улучшения исходов

коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца при использовании терапии статинами в высоких дозах.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов и рекомендаций диссертация Бутхашвили Мананы Иосифовны на тему: «Влияние высокодозной терапии статинами на морфологическое состояние венозных шунтов, уровень гомоцистеина и суммарное содержание оксидов азота при коронарном шунтировании» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Всероссийский центр  
экстренной и радиационной медицины  
им. А.М.Никифорова» МЧС России,  
отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

 Хирманов Владимир Николаевич

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

e-mail: [medicine@nrcerm.ru](mailto:medicine@nrcerm.ru)

<https://nrcerm.ru>

Тел: 8 (812) 339-39-39

Подпись доктора медицинских наук В.Н.Хирманова заверяю:

    
9.09.19