

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Тыренко Вадима Витальевича на диссертационную работу Кудяева Юрия Анатольевича на тему: «Профилактика кардиальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца при плановых операциях на артериях нижних конечностей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

### Актуальность исследования

Диссертационная работа Кудяева Ю.А. посвящена значимой проблеме – снижению риска коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при операциях на артериях нижних конечностей.

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) значительно влияют на качество жизни, работоспособность и смертность пациентов. Увеличение продолжительности жизни и старение населения ведут к росту распространенности ЗАНК. Атеросклероз артерий нижних конечностей чаще всего протекает бессимптомно, но 35% больных имеют перемежающуюся хромоту или ишемию, угрожающую потерей конечности. Отмечено, что у 7% пациентов с асимптомным течением заболевания в течение 6 лет развивается клиника перемежающейся хромоты, из которых у 21% она прогрессирует до хронической ишемии, угрожающей потерей конечности и исходом в ампутацию в 4-27% случаев. Стоит отметить, что в экономически развитых странах инвалидизация из-за потери конечности занимает одно из ведущих мест среди всех причин стойкой утраты трудоспособности. По данным российских источников среднее количество ампутаций за год, выполненных пациентам с критической ишемией нижних конечностей, составляет 300 на 1 млн. населения. Кроме того, наличие атеросклероза артерий нижних конечностей считается важным неблагоприятным прогностическим фактором клинических проявлений со стороны коронарных артерий. По данным Европейского общества кардиологов у пациентов с ЗАНК сочетанное поражение коронарного русла достигает 70%.

Операции на артериях нижних конечностей позволяют восстановить магистральный кровоток, улучшить качество жизни больных при перемежающейся хромоте и спасти конечность. При этом сосудистые вмешательства ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых событий

в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах. Известно, что у больных ИБС частота кардиальных осложнений при сосудистых реконструкциях возрастает с 3% до 8,5%. В связи с этим, подготовке пациентов с ИБС перед вмешательствами на артериях нижних конечностей уделяют пристальное внимание. У больных ИБС перед операциями высокого сердечно-сосудистого риска, к которым относят артериальные реконструкции, рекомендованы эффективный контроль факторов риска, использование бета-адреноблокаторов, гиполипидемических, антигипертензивных и антитромботических препаратов. При этом вариации медикаментозной терапии остаются весьма дискуссионными.

Изучение роли никорандила в профилактике кардиальных событий у пациентов с ИБС перед реваскуляризацией нижних конечностей представляется перспективным направлением и обусловлено антиангинальными свойствами препарата, которые обеспечиваются сочетанием нитратоподобного эффекта нитратной группы и влиянием на состояние калиевых каналов, благодаря остатку амида никотиновой кислоты. Воспроизведение нитратоподобного эффекта осуществляется за счет роста концентрации циклического гуанилмонофосфата и повышения выработки эндотелий-зависимого фактора релаксации. Активация АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, в свою очередь, приводит к воспроизведению эффекта ишемического preconditionирования.

Учитывая неоднозначные результаты исследований способов фармакологической профилактики сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных операциях и тот факт, что реваскуляризация миокарда не должна выполняться только с превентивной целью, возрастает практическая значимость данной работы.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование, ставящее своей целью оптимизацию лечения больных ИБС перед плановыми вмешательствами на артериях нижних конечностей является актуальным и своевременным. Все это подчеркивает ценность и важность диссертационной работы Кудяева Ю.А.

### **Научная новизна и практическая значимость результатов исследования**

Научная новизна проведенного исследования заключается в оценке эффективности мероприятий по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска

и проводимой лекарственной терапии у пациентов с ИБС, госпитализированных для реваскуляризации нижних конечностей. Как показано в диссертационной работе, в предоперационном периоде целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут у 3,3% пациентов, а целевой уровень артериального давления - у 45,9% больных с артериальной гипертензией, что определяет необходимость оптимизации существующих на догоспитальном этапе алгоритмов лечения. Определены предикторы кардиальных осложнений у больных ИБС при плановых операциях на артериях нижних конечностей – ожирение, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, атеросклероз брахиоцефальных артерий, фракция выброса левого желудочка <50%, что позволяет расширить представления о прогнозировании периоперационных сердечно-сосудистых событий.

Автором установлено, что назначение никорандила за 2 часа до открытой артериальной реконструкции в дополнение к известным механизмам воздействия на клеточный метаболизм вызывает усиление использования цитруллина для ресинтеза аргинина, с увеличением содержания субстрата NO-синтаз – аргинина и, соответственно, соотношения аргинин/цитруллин. Этот механизм поддержки функций NO-синтаз открывает новые перспективы для его использования в клинической практике. Выявлено, что применение никорандила у больных ИБС перед плановым сосудистым вмешательством приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений. Новые данные о роли никорандила в механизмах кардиопротекции при плановых вмешательствах на артериях нижних конечностей и возможность его применения у больных ИБС в рамках предоперационной подготовки с целью профилактики кардиальных осложнений, несомненно, имеют большую практическую значимость.

Кроме того, разработана «Программа подготовки больных ИБС к плановым внесердечным хирургическим вмешательствам», которая предполагает оптимизацию протокола обследования и лечения больных ИБС, направляемых на плановые артериальные реконструкции.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе и их достоверность**

Следует отметить, что все вынесенные на защиту положения диссертации отражают научную новизну и практическую значимость работы. Представленные в работе данные получены на достаточном клиническом материале, при использовании современных лабораторных и инструментальных методов исследования. При обработке полученных данных применялись адекватные и соответствующие задачам методы статистического анализа. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждаются результатами собственных исследований и не вызывают сомнения.

Основные положения и результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Оценка оформления и содержания диссертации**

Диссертация Кудяева Юрия Анатольевича оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ, изложена на 134 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 рисунками и 18 таблицами, состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы, включающего 11 отечественных и 168 зарубежных источника.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

**В первой главе** («Обзор литературы») подробно и последовательно описаны зависимость сердечно-сосудистого риска от состояния пациента и вида хирургического вмешательства, диагностические подходы к предоперационной оценке риска кардиальных событий, современные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, способы снижения риска сердечно-сосудистых

осложнений при внекардиальных операциях у больных ИБС.

Во второй главе («Материалы и методы исследования») дана общая характеристика клинического материала, использованных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Раскрыты методологические подходы, определены объекты исследования. Диссертационная работа хорошо структурирована, имеет четкий дизайн. Объем материала достаточен для осуществления корректной статистической обработки данных. Используемые автором методы исследования являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Современные методы статистического анализа полученных данных свидетельствуют об их достоверности.

В **третьей главе** представлены результаты ретроспективного исследования и проведен анализ предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных ИБС, госпитализированных для реваскуляризации нижних конечностей. Выявлено, что пациенты с ИБС и ЗАНК характеризуются неудовлетворительным приемом базисных лекарственных препаратов в предоперационном периоде. Определена необходимость эффективного контроля за проведением мероприятий по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС перед плановыми операциями на артериях нижних конечностей.

В **четвертой главе** описаны результаты проспективного рандомизированного исследования, в котором установлены предикторы кардиальных осложнений у больных ИБС при плановом бедренно-подколенном шунтировании, изучены фармакодинамические особенности предоперационного назначения никорандила, а также представлены данные о снижении частоты развития сердечно-сосудистых событий при его использовании за 2 часа до операции.

**Пятая глава** («Обсуждение») содержит подробный анализ и интерпретацию полученных данных, сопоставленных с данными мировой литературы. Работа завершена четко сформулированными логически вытекающими из вышеизложенного материала выводами, содержание которых полностью отвечает поставленным задачам.

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические

рекомендации могут быть внедрены в лечебную работу.

### **Внедрение полученных результатов исследования**

Результаты проведенного исследования были представлены на Российских национальных конгрессах кардиологов в 2019 и 2021 годах. По результатам диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук».

Полученные результаты внедрены практическую работу кардиологического отделения № 1 и в учебный процесс кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Создана «Программа подготовки больных ИБС к плановым внесердечным хирургическим вмешательствам» для ЭВМ (номер свидетельства о государственной регистрации 2023613734), которая может использоваться в клинической практике и позволит оптимизировать диагностический подход, выбрать эффективную схему медикаментозной терапии у больного ИБС на этапе предоперационной подготовки.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, полностью отражает основное содержание диссертации, раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, все основные результаты представлены в научных публикациях автора. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы и соответствуют результатам выполненной работы.

Все изложенное выше позволяет заключить, что полученные результаты являются достоверными и имеют, несомненно, важное значение для науки и практики. Работа обладает несомненной научной новизной и имеет практическую значимость.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Оценивали ли Вы как часто в настоящее время в повседневной клинической практике кардиологи применяют схемы антитромботической терапии с использованием низких доз ривароксабана у пациентов с ИБС, госпитализированных для реваскуляризации нижних конечностей?

2. В проспективной части исследования после бедренно-подколенного шунтирования у больных ИБС отмечается большое число случаев повреждения миокарда в группе контроля (14%), при этом отсутствует корреляция между уровнем NT-proBNP и частотой кардиальных событий. Считаете ли Вы, учитывая рекомендации по ведению пациентов перед внесердечными вмешательствами 2022г., необходимым рутинное определение уровня NT-proBNP и динамики высокочувствительного сердечного тропонина у больных ИБС при реваскуляризации нижних конечностей?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы и не снижают ее научно-практическую значимость.

### **Заключение**

Диссертация Кудяева Юрия Анатольевича на тему: «Профилактика кардиальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца при плановых операциях на артериях нижних конечностей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решены важные научные задачи – установлены предикторы кардиальных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании, доказана целесообразность назначения никорандила больным ишемической болезнью сердца перед плановыми операциями на артериях нижних конечностей с целью профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что имеет важное значение для клинической кардиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям, установленным п. 9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 в действующей редакции, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Начальник кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова» МО РФ

доктор медицинских наук, профессор

Тыренко Вадим Витальевич

« 28 » апреля 2023г.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Юридический адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Телефон: 8(812)667-71-18.

Web-сайт: [www.vmeda.mil.ru](http://www.vmeda.mil.ru).

Адрес эл.почты: [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru)

Подпись и контактные данные профессора В.В. Тыренко заверяю.

« 28 » 04 \_\_\_\_\_ 2023г.

