

Утверждаю

Директор

**Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»**

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН Е.Л.Чойнзон



201

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Кужугета Росси Александровича на тему «Профилактика ишемии головного мозга при каротидной эндартерэктомии» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия; 14.03.03 - патологическая физиология».

**Актуальность темы и связь ее с планами развития
медицинской науки и здравоохранения.**

Актуальность темы диссертационной работы Кужугет Р.А. не вызывает сомнений. Она посвящена одной из актуальных проблем здравоохранения – профилактики ишемического инсульта у больных со стенозами сонных артерий. Согласно проведенным рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) своевременно выполненные реконструктивные операции на сонных артериях значительно снижают частоту развития ишемического инсульта по сравнению с медикаментозной терапией как у симптомных, так и у асимптомных пациентов. В отечественной и зарубежной литературе в достаточной степени изучена безопасность проведения операций каротидного стентирования и каротидной эндартерэктомии, при котором установлено, что «золотым стандартом» в лечении пациентов со стенозами сонных артерий остается каротидная эндартерэктомия. Также в РКИ проводилось сравнение методов местной и общей анестезии при выполнении каротидной эндартерэктомии, где предпочтение применения того или иного вида анестезии отдается желанию и опыту оперирующего хирурга.

Актуальным вопросом каротидной хирургии является поиск эффективных методов интраоперационного мониторинга ишемии головного мозга, которые могут предотвратить развитие ишемического инсульта во время каротидной эндартерэктомии. Одной из особенностей реконструктивной хирургии сонных артерий является необходимость временного исключения магистральной артерии из кровотока, которое может привести к гемодинамическому подтипу ишемического инсульта. До настоящего времени не проведено РКИ, где сравнивались бы рутинное или селективное использование временного шунта во время каротидной эндартерэктомии или отказ от него. Недостаточно

доказательств в пользу преимущества одной из форм мониторинга и сочетания методов оценки толерантности головного мозга к ишемии перед другими при определении показаний использования временного шунта. Согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий необходимо проведение крупного РКИ для оценки уменьшения риска периоперационных и отсроченных осложнений, таких как смерть и инсульт, в зависимости от использования временного шунта. Однако такие исследования не проводятся с позиции безопасности пациентов, у которых выполняются каротидные эндартерэктомии.

Для улучшения результатов каротидной эндартерэктомии в настоящем проспективном рандомизированном исследовании, выполнен анализ результатов изолированной оценки ретроградного давления и сочетания методов ретроградного давления и церебральной оксигенации при установлении показаний к применению временного шунта. В ходе исследования на основании маркеров повреждения головного (протеин S100 и нейронспецифическая енолаза) выполнен субанализ изолированной оценки методов определения толерантности головного мозга к ишемии при прогнозировании ишемического повреждения мозговых клеток при каротидной эндартерэктомии.

Таким образом, отсутствие проспективных рандомизированных исследований по данной теме свидетельствуют о ее актуальности, и соответствует современным потребностям медицинской науки и здравоохранения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации выполненной работы не вызывает сомнений. Впервые статистически достоверно установлено, что использование комбинированной оценки толерантности головного мозга к ишемии (ретроградное давление и церебральная оксигенация) во время основного этапа каротидной эндартерэктомии позволяет уменьшить частоту применения временного шунта и ишемических событий (инсульт + ТИА) в раннем послеоперационном периоде, что говорит о безопасности и эффективности нового метода. Впервые установлено, что применение временного шунта при каротидной эндартерэктомии достоверно повышает риск развития шунт-связанных инсульт + ТИА, по сравнению с больными, у которых они не использовались из-за отсутствия синхронного снижения ретроградного давления и церебральной оксигенации, но имеющих показания к установке шунта в случае изолированной оценки этих показателей. В ходе исследования при проведении многофакторного анализа определен предиктор развития инсульта + ТИА при выполнении каротидной эндартерэктомии – применение временного шунта. Выявлено, что в отдаленные сроки кумулятивная выживаемость, частота ишемических событий головного мозга, проходимость реконструированных сонных артерий в сравниваемых группах не отличались.

В ходе исследования получены новые научные знания о влиянии временной окклюзии сонных артерий на интраоперационную ишемию головного мозга при каротидной

эндартерэктомии. Для адекватной оценки методов прогнозирования ишемии головного мозга в данный субанализ включены асимптомные пациенты. Впервые определена прогностическая значимость методов изолированной оценки ретроградного давления и церебральной оксигенации при оценке ишемии головного мозга у асимптомных больных во время выполнения каротидной эндартерэктомии. В результате исследования установлено, что временное выключение кровотока по сонной артерии во время основного этапа операции у больных с асимптомными стенозами сонной артерии сопровождается достоверным повышением концентрации маркеров повреждения головного мозга (S100, NSE) с последующей нормализацией их уровня на 3-е сутки после операции. Выявлено, что ретроградное давление и церебральная оксигенация имеют между собой достоверную линейную зависимость, при этом они не имеют достоверную взаимосвязь с уровнем маркеров ишемии головного мозга (S100, NSE), что говорит об отсутствии прогностической ценности данных методов при их изолированной оценке.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации.

Это первое пилотное проспективное клиническое рандомизированное исследование, где при выполнении каротидной эндартерэктомии проводится объективное сравнение двух методов оценки толерантности головного мозга к ишемии - комбинированной оценки ретроградного давления и церебральной оксигенации со стандартным методом оценки ретроградного давления. В доступной литературе подобные исследования не проводились. Для объективности исследования автором настоящей

работы предварительно перед операцией каротидной эндартерэктомии выполнена слепая рандомизация 1:1 (методом закрытых конвертов случайно была выбрана пациентам метод оценки толерантности головного к ишемии). Это позволило в равнозначных группах адекватно оценить частоту развития послеоперационных осложнений (инсульт + ТИА) в ближайшие и отдаленные сроки каротидной эндартерэктомии, также определить частоту применения временного шунта в зависимости от использования разных методов оценки толерантности головного мозга к ишемии.

Итак, рандомизированное пилотное исследование с большим количеством клинических наблюдений (456 пациентов), проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистики и современного программного компьютерного обеспечения свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов, рекомендаций и заключений, сформулированных в диссертационной работе.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Исследовательская работа выполнена в Центре сосудистой и гибридной хирургии при ФГБУ «НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и полученные результаты внедрены в клиническую практику. В результате проведенного научно-клинического исследования Кужугет Р.А. доказал практическую безопасность применения комплексной оценки ретроградного давления и церебральной оксигенации при определении показаний к применению временного шунта при каротидной эндартерэктомии у больных со стенозами сонных артерий, оценил клиническую

эффективность данного метода, проанализировал непосредственные и отдаленные результаты в зависимости от метода оценки толерантности головного мозга к ишемии. Им был выявлен интраоперационный предиктор развития инсульт + ТИА – применение временного шунта. Еще одной практической ценностью обладает результаты об отсутствии достаточной прогностической значимости изолированной оценки ретроградного давления и церебральной оксигенации при определении показаний к использованию временного шунта, указывающего на целесообразность применения только их комплексной оценки. Полученные результаты подтверждаются применением современных исследовательских методик в соответствии с принятыми в России стандартами и критериями. Высокий уровень статистической обработки результатов выполненной научной работы с использованием современных принципов анализа информации, применение многофакторного анализа с помощью метода логистической регрессии, ROC-анализа свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Все это позволило разработать и обосновать теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение, имеющее важное значение и вносящее должный вклад в практику сердечно-сосудистой хирургии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять. Рекомендации по использованию материалов работы в учебных курсах.

Основные положения и результаты диссертационной работы Кужугет Р.А. следует внедрить в работу профильных отделений по

сосудистой хирургии с целью улучшения результатов хирургического лечения у пациентов со стенозами сонных артерий. Теоретические положения диссертации можно рекомендовать для использования в преподавательской деятельности по частным вопросам сердечно-сосудистой хирургии и патофизиологии головного мозга в виде лекций, учебных пособий и методических рекомендаций студентам и курсантам факультетов усовершенствования врачей.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Основные результаты диссертации с достаточной полнотой изложены в 3 научных статьях и опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно разработал план обследования пациентов до и после каротидной эндартерэктомии, обследовал и принимал непосредственное участие в качестве ассистента на всех операциях, включенных в настоящее исследование, и провел статистический анализ полученных данных. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается авторством и соавторством в публикациях по теме диссертации.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации.

Автореферат полностью отражает все этапы проведенного исследования и соответствует основным положениям и содержанию диссертации.

Структура и содержание работы.

Диссертация Кужугет Р.А. оформлена в классическом стиле, изложена на 132 страницах. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 9 таблиц, 25 рисунков. Указатель литературы насчитывает 229 источника (из них 106 отечественных и 123 зарубежных).

Несмотря на пилотное исследование достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена достаточно на большой выборке, выполненного с привлечением современных методов обследования и статистического анализа полученных данных. Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленной цели. Последовательность решения поставленных задач, адекватность и выстроенная внутренняя логика работы позволили диссертанту получить новые научные результаты, не имеющиеся в отечественной сосудистой хирургии. Обоснования выдвинутых научных положений, рекомендаций и выводов убедительны. Выводы грамотно сформулированы и адекватны целям, задачам исследования, логично вытекают из полученных автором результатов. Материалы исследования достаточно полно представлены в 3 рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Содержание диссертации Кужугет Р.А.

«Профилактика ишемии головного мозга при каротидной эндартерэктомии» полностью соответствует заявленной специальности 14.01.26. - сердечно-сосудистая хирургия, 14.03.03 - патологическая физиология.

Замечания к работе.

Замечаний к представленной работе нет.

Заключение.

Диссертация Кужугет Росси Александровича «Профилактика ишемии головного мозга при каротидной эндартерэктомии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия, 14.03.03 - патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний, либо изложены новые научно обоснованные технические, технологические или иные решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны.

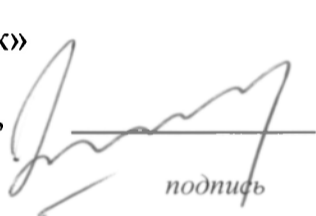
Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия, 14.03.03 - патологическая физиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения
сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
протокол № ____, от _____ 201__ г.

Руководитель отделения
сердечно-сосудистой
хирургии

Научно-исследовательского
института кардиологии
Федерального
государственного
бюджетного научного
учреждения «Томский
национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»

доктор медицинских наук,
профессор



подпись

Шипулин Владимир
Митрофанович

Подпись

 заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ

кандидат биологических наук

Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

дата

В диссертационный совет Д 208.063.01 на базе
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Кужугета Росси Александровича на тему
«Профилактика ишемии головного мозга при каротидной энтертерэктомии»
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия и 14.03.03
патологическая физиология.

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Сокращенное название ведущей организации	Томский НИМЦ
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Чойнзонов Евгений Лхаматирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор
Сокращенное название структурного подразделения ведущей организации	НИИ кардиологии Томского НИМЦ
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание директора структурного подразделения ведущей	Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ

организации	
Фамилия Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя структурного подразделения, в котором будет заслушиваться отзыв ведущей организации	Имя Шипулин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, научно- исследовательского института кардиологии.
Фамилия Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Имя Козлов Борис Николаевич доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно- сосудистой хирургии, научно-исследовательского института кардиологии.

Адрес ведущей организации

Индекс	634009
Объект	Россия, Томская область
Город	Томск
Улица	Кооперативный переулок
Дом	5
Телефон	(3822) 51 10 39
e-mail	center@tnimc.ru
Web-сайт	http://tnimc.ru/

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (10 - 15 публикаций):

- 1) Козлов Б.Н., Горохов А.С., Кузнецов М.С., Плотников М.П., Шипулин В.М. Методы оценки функционального резерва головного мозга в выборе хирургической тактики при сочетанном атеросклеротическом поражении коронарных и сонных артерий // Сибирский медицинский журнал. 2013. №1. С.45-49
- 2) Горохов А.С., Шипулин В.М., Подоксенов Ю.К., Козлов Б.Н., Кузнецов М.С., Шишнев Е.В., Панфилов Д.С., Плотников М.П., Лебедева Е.В. Интраоперационное гипоксическое preconditionирование как метод нейропротекции при операциях на

внутренних сонных артериях // Ангиология и сосудистая хирургия. 2012. №4. С. 100-105.

- 3) Максимова А.С., Буховец И.Л., Плотников М.П., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Усов В.Ю. Оценка параметров артериального и венозного кровотока у больных со стенозом сонных артерий до и после хирургической коррекции // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 55. С.105-106
- 4) Буховец И.Л., Максимова А.С., Плотников М.П., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Ворожцова И.Н., Усов В.Ю. Комплексная ультразвуковая оценка параметров артериального и венозного кровотока у пациентов со стенозом брахицефальных артерий до и после каротидной эндартерэктомии // Сибирский медицинский журнал. 2016. №3. С.44-49.
- 5) Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Плотников М.П., Андриянова А.В., Шипулин В.М. Анализ результатов хирургического лечения сонных и коронарных артерий // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. №3. С.32-45.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель, научные руководители (научные консультанты) соискателя ученой степени, не являются ее сотрудниками.

Не имеют научных работ по теме диссертации подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

В Томском НИМЦ не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН




Е.Л.Чойнзонов

_____. 201_____