

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Сейфетдинова Ильгиза Ряшидовича «Кардиопротективное воздействие ингаляционного оксида азота при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.20 — анестезиология и реаниматология».

### Актуальность исследования

Лидирующие позиции среди причин смерти населения развитых стран по-прежнему занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Согласно материалам мониторинга Росстата, в 2016 году смертность от заболеваний системы кровообращения составила 616,4 на 100 тысяч населения. Значимость указанной проблемы связана с инвалидизацией и значительными материальными затратами на лечение пациентов с заболеваниями системы кровообращения. При этом в современных условиях актуальность эффективного развития кардиохирургического направления остаются не меньшей, чем прежде, даже на фоне успехов консервативной кардиологии и рентгенхирургических методов лечения.

Снижение инвазивности и агрессивности хирургических подходов, развитие анестезиологического обеспечения и методик искусственного кровообращения (ИК) привели к существенному улучшению исходов кардиохирургических вмешательств, летальность при которых в ведущих клиниках не превышает 1 - 2%. Кардиохирургическое вмешательство, выполненное в условиях искусственного кровообращения, сопровождается разнонаправленными изменениями на всех уровнях нервно-рефлекторной регуляции, гуморальной активности и метаболического статуса (Караськов А.М., Ломиворотов В.В., 2004). Интраоперационная защита органов и тканей, в частности миокарда, по-прежнему остается одним из нерешенных вопросов кардиоанестезиологии. Частота миокардиальной дисфункции в раннем

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
Диссертационные советы  
Вх. № 359 от 24.09.2021 г.  
Приложение на — листах

послеоперационном периоде колеблется от 3 до 30% случаев (Yau J.M. et al., 2008) и обусловлена сложным взаимодействием разнообразных механизмов, включающих особый режим обменных процессов в миокарде, свободно-радикальное повреждение, ионный парадокс и эндотелиальную дисфункцию (Carden D.L., Granger D.N., 2000). Известно, что NO участвует в реализации различных защитных эффектов адаптации через изменение функционального состояния митохондрий. Опосредованное NO-угнетение адренергической стимуляции и сократимости с сохранением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением кальциевой перегрузки клеток ведет к уменьшению феномена no-reflow.

Следует отметить крайне малое число работ, в которых кардиопротективные эффекты оксида азота исследовались в клинических условиях и неоднозначность полученных результатов. В свете указанного, тема диссертационной работы И.Р.Сейфетдинова представляется чрезвычайно актуальной.

**Научная новизна и степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достоверность полученных результатов**

В рамках рассматриваемой диссертационной работы автор впервые выполнил ряд клинических исследований, подтвердивших эффективность предложенных мер защиты миокарда. Так, впервые продемонстрировано положительное влияние ингаляции NO в течение 3-х дней дооперационного периода в комбинации с до- и послеперфузионным его назначением на клинические, функциональные и биохимические критерии состояния миокарда. И.Р.Сейфетдинов впервые провел исследование влияния ингаляции NO в до- и послеперфузионном периодах на клинические и биохимические маркеры повреждения миокарда при операциях на клапанах сердца.

Значимым приоритетом рецензируемой работы стала разработка

технологии защиты миокарда, основанная на применении ингаляционного NO на протяжении всего оперативного вмешательства, включая период ИК.

Обоснованность представленных на защиту положений поддерживается как ясной, не вызывающей сомнений методологией работы, так и качественно выполненным комплексным исследованием, проведенным в клинических условиях.

И.Р.Сейфетдинов грамотно сформулировал основную гипотезу исследования, точно соответствующую поставленной цели. Для дальнейшего изучения гипотезы были правильно определены задачи. Поставленные задачи в полной мере решены автором в одноцентровом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании эффективности метода защиты миокарда при искусственном кровообращении у пациентов с клапанной патологией. Указанное исследование было проведено в выборке достаточного объема (120 пациентов), имело грамотно построенный дизайн, соответствующий современной концепции доказательной медицины. Для исследования протективных эффектов автор применил комплекс лабораторных, инструментальных и клинических исследований. В качестве критерия адекватности исследуемой технологии проводили исследование активности сTn I в дооперационном и послеоперационном периоде, изучали изменения показателей гемодинамики, сократительной функции миокарда на этапах операции и ближайшего послеоперационного периода; течение восстановительного периода после кардиopleгии, клинические показатели течения послеоперационного периода. Использованные методы современны и информативны, что позволило получить объективные данные о состоянии пациентов.

Анализ представленной диссертационной работы приводит к заключению о том, что данные были аккуратно собраны, затем должным образом систематизированы и обработаны с привлечением современных методов статистики. Суждения автора, сделанные при интерпретации результатов исследования, сомнений не вызывают. Выводы логично

вытекают из тщательно выполненного научного анализа полученных данных.

Таким образом, представленные И.Р.Сейфетдиновым результаты достоверны, а сделанные заключения, выводы и рекомендации в достаточной степени обоснованы.

### **Научно-практическая значимость результатов исследования**

Значимость диссертационного исследования И.Р.Сейфетдинова для фундаментальной анестезиологии и реаниматологии определяется следующими положениями. Соискатель внес существенный вклад в решение актуальной задачи защиты миокарда. И.Р.Сейфетдинов убедительно доказал, что оксид азота, применяемый для обеспечения операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, обладает адьювантным кардиопротекторным действием. Для практической кардиоанестезиологии рассматриваемая работа важна, поскольку И.Р.Сейфетдинов предложил новый комплексный метод защиты миокарда, основанный на применении ингаляционного оксида азота, при операциях на сердце с искусственным кровообращением и подтвердил безопасность этого подхода.

### **Структура и оценка содержания диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком. Работа состоит из введения, обзора источников литературы, описания материала и методов исследования, главы, представляющей полученные результаты, а также их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 116 страницах печатного текста и содержит 10 рисунков и 12 таблиц.

Тема диссертации соответствует научной специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология. Оформление работы соответствует

требованиям ВАК.

Во «Введении» дано обоснование актуальности избранной для разработки темы. Указаны цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также отражены этапы апробации и внедрения полученных результатов.

В первой главе представлен обзор источников литературы, включающий систематизированные современные представления о патофизиологических механизмах повреждения миокарда во время кардиохирургических операций, современных методах защиты миокарда и перспективах их развития. Значимая часть обзора источников литературы посвящена детальному описанию фармакологического preconditionирования оксидом азота, клиническим исследованиям применения ингаляционного оксида азота для улучшения миокардиальной протекции в кардиохирургии. Материал, представленный в этой главе, убедительно подтверждает высокую актуальность выбранной темы исследования.

Вторая глава содержит подробное описание дизайна одноцентрового проспективного рандомизированного исследования, составившего основу диссертационной работы. Для включения в исследование были рассмотрены 120 пациентов, которым планировалось выполнение оперативных вмешательств по поводу патологических изменений клапанного аппарата сердца. Эти пациенты были подвергнуты углубленному лабораторному, инструментальному и клиническому обследованию, а затем рандомизированы на четыре группы.

В этой главе представлено достаточно полное описание использованных методик анестезии, искусственного кровообращения, методики применения ингаляционного оксида азота. Недостатком этого раздела диссертации является отсутствие данных о структуре патологических изменений клапанного аппарата сердца с указанием

конкретных нозологических форм.

Третья глава посвящена описанию полученных в ходе исследования результатов. Было выявлено, что ингаляция оксида азота в до- и послеперфузионном периоде у больных с клапанными пороками сердца приводила к статистически значимому снижению уровня тропонина I на этапе окончания операции и через 12 часов после операции, при отсутствии статистически значимых изменений показателей сократительной функции миокарда как на этапах операции, так и послеоперационного периода.

И.Р.Сейфетдиновым было подтверждено, что проведение ингаляций оксида азота в течение 3-х дней дооперационного периода в комбинации с до- и послеперфузионным его назначением приводило к статистически значимому снижению продолжительности пребывания в ОРИТ, частоты острой сердечной недостаточности; к сохранности показателей сократительной функции миокарда; статистически значимому снижению уровня тропонина I на этапе окончания операции, через 12, 24 и 48 часов после операции. Разработанная технология защиты миокарда, включающая ингаляцию оксида азота в течение всей операции в комбинации с проведением перфузии легочной артерии и искусственной вентиляцией легких во время искусственного кровообращения, обеспечившая наиболее эффективную защиту миокарда при проведении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. Среди недостатков третьей главы необходимо отметить ошибки в оформлении диаграмм и графиков: отсутствие подписей оси значений и отсутствие на графиках данных о значении стандартного отклонения.

В «Заключении» И.Р.Сейфетдинов обобщает результаты проведенных исследований. В этой части работы представлено объяснение найденным различиям между изучаемыми группами.

Выводы диссертационной работы аргументированы, вытекают из результатов проведенного научного поиска, соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации конкретны и будут достаточно актуальны для применения в кардиохирургических стационарах.

### **Подтверждение опубликования основных положений работы в печати в автореферате диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 работ, из них 3 - научные статьи, изданные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат в достаточной степени отражает структуру и содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

### **Критические замечания по содержанию и оформлению диссертации**

Принципиальных замечаний, требующих обсуждения не имею.

### **Вопросы к соискателю**

В своей работе Вы предложили два направления повышения кардиопротективной эффективности ингаляционной терапии оксидом азота – использование этого газа на протяжении трех дооперационных суток с реализацией эффекта фармакологического прекондиционирования и применение оксида азота на протяжении всего вмешательства, включая период ИК. Насколько рационально, по вашему мнению, объединение этих двух подходов в единую технологию?

### **Заключение**

Диссертация Сейфетдинова Ильгиза Ряшидовича «Кардиопротективное воздействие ингаляционного оксида азота при операциях на клапанах сердца

в условиях искусственного кровообращения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований содержится решение крупной научной задачи защиты миокарда при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, что имеет важное значение для отрасли науки – анестезиологии и реаниматологии. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности. 14.01.20 — анестезиология и реаниматология.

23 сентября 2021 г.

Заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации д.м.н., доцент



Баутин А.Е.

Почтовый адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул.Аккуратова, дом 2  
Электронная почта: [abautin@mail.ru](mailto:abautin@mail.ru)  
Телефон: +79217539110.  
Сайт: [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

«Подпись А.Е. Баутина заверяю»  
Ученый секретарь ФГБУ  
«НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
д.м.н., профессор



Недошивин А.О

23 сентября 2021 г.