

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Каменщикова Николая Олеговича «Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения путем доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях аортокоронарного шунтирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Актуальность исследования

На фоне существенного прогресса в оказании кардиохирургической помощи, сегодня, как и прежде, остается актуальной проблема защиты миокарда от интраоперационной ишемии. Подобное повреждение, возникающее во время вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), может проявляться клинически развитием ранней послеоперационной сердечной недостаточности и нарушениями ритма сердца, что закономерно ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения. Снижение производительности сердца требует применения соответствующих фармакологических подходов, а в наиболее тяжелых случаях – использования устройств вспомогательного кровообращения. Указанные обстоятельства значительно повышают затратность кардиохирургических вмешательств при развитии интраоперационной ишемии. Чрезвычайная значимость проблемы интраоперационного повреждения миокарда стимулирует поиск новых методов кардиопротекции, в том числе, основанных на применении феномена фармакологического пре- и посткондиционирования. Появившиеся относительно недавно убедительные экспериментальные и немногочисленные клинические данные об эффективности экзогенного оксида азота как фармакологического агента кондиционирования миокарда стимулируют глубокое изучение путей реализации этого нового направления интраоперационной кардиопротекции. В свете указанного, тема диссертационной работы Н.О. Каменщикова 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 экспериментальных и клинических исследований, подтвердивших кардиопротективные свойства оксида азота. Так, впервые на экспериментальной модели инфаркта миокарда на фоне искусственного кровообращения продемонстрированы кардиопротективные свойства экзогенного оксида азота, позволившие значительно снизить объем ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, а также частоту развития нарушений ритма сердца. Кроме того впервые в эксперименте показано, что доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции на протяжении периода ИК приводит к значимому улучшению тканевой перфузии. В клинических условиях Н.О. Каменщиков впервые подтвердил кардиопротективные свойства экзогенного оксида азота, подаваемого в контур экстракорпорального кровообращения, путем анализа периоперационной динамики маркеров повреждения миокарда и изучения степени миокардиальной дисфункции на основе оценки показателей инотропной терапии

Обоснованность представленных на защиту положений поддерживается как ясной, не вызывающей сомнений методологией работы, так и качественно выполненной исследовательской составляющей на экспериментальном и клиническом этапах.

Н.О. Каменщиков грамотно сформулировал основную гипотезу исследования, точно соответствующую поставленной цели. Для дальнейшего изучения гипотезы были правильно определены задачи. Поставленные задачи в полной мере решены автором на экспериментальном и клиническом этапах исследования. Проспективное экспериментальное исследование было проведено на 20 кроликах. Во всех случаях была реализована модель инфаркта миокарда с последующей реперфузией в условиях ИК. 10 животным основной группы во время ИК в контур экстракорпорального кровообращения подавали оксид азота, у 10 кроликов контрольной группы этот метод кардиопротекции не использовали. На экспери-

ментальном этапе задачи исследования решались с привлечением современных биохимических, инструментальных и морфологических (измерение отношения зоны инфаркта к области риска по модифицированной методике J.Neckar и соавт.) методов. Клинический этап заключался в выполнении одноцентрового проспективного рандомизированного исследования кардиопротективной эффективности подачи оксида азота в контур аппарата ИК во время аортокоронарного шунтирования. Указанное исследование было проведено в выборке достаточного, предварительно рассчитанного объема (60 пациентов), имело грамотно построенный дизайн, соответствующий современной концепции доказательной медицины. Для исследования кардиопротективных эффектов автор применил комплекс лабораторных и клинических исследований. В качестве критериев адекватности интраоперационной защиты миокарда были использованы современные, хорошо зарекомендовавшие себя в исследовательской и клинической практике маркеры повреждения миокарда - тропонин I и MB фракция КФК. Для определения клинической значимости предложенного метода кардиопротекции было детально изучено течение послеоперационного периода.

Анализ представленной диссертационной работы приводит к заключению о том, что данные экспериментального и клинического этапов 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 Н.О. Каменщиковым результаты достоверны, а сделанные заключения, выводы и рекомендации в достаточной степени обоснованы.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Значимость диссертационного исследования Н.О. Каменщикова для фундаментальной анестезиологии и реаниматологии определяется следующими положениями. Автор внес существенный вклад в решение актуальной проблемы пе-

риоперационной кардиопротекции. Н.О. Каменщиков на достаточном экспериментальном и клиническом материале доказал возможность защиты миокарда путем подачи оксида азота в контур экстракорпорального кровообращения.

Для практической кардиоанестезиологии рассматриваемая работа важна, поскольку Н.О. Каменщиков предложил новый метод эффективной интраоперационной кардиопротекции, разработал практические аспекты его реализации 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 экспериментальные и клинические результаты, а также их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и содержит 6 таблиц и 13 рисунков. Указатель использованной литературы содержит перечень из 3 отечественных и 280 зарубежных публикаций. Оформление работы соответствует требованиям ВАК и рекомендуемых ГОСТов.

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 ишемического и реперфузионного повреждения миокарда во время кардиохирургических операций, методах кардиопротекции и перспективах их развития. Значимая часть обзора источников литературы посвящена фармакодинамике и фармакокинетике экзогенного оксида азота, а также современным данным о кардиопротективных эффектах этого газа. Материал, представленный в этой главе, убедительно подтверждает высокую актуальность выбранной темы исследо-

вания.

Вторая глава содержит подробное описание дизайна исследований, проведенных на экспериментальном и клиническом этапах. Проспективное экспериментальное исследование было проведено на 20 кроликах. Методы контроля эффективности кардиопротективных свойств оксида азота включали морфологический анализ, основанный на измерении отношения зоны инфаркта к области риска по модифицированной методике J.Neckar и соавт., учет возникших на этапах ишемии и реперфузии нарушений ритма сердца и динамику разницы парциального давления углекислого газа в смешанной венозной и артериальной крови ($\Delta v\text{-arCO}_2$), как показателя тканевой перфузии. Клинический этап работы представлен одноцентровым проспективным рандомизированным исследованием. Первоначально для включения в исследование были рассмотрены 82 пациента, которым планировалось выполнение аортокоронарного шунтирования. Однако критериям включения и невключения соответствовали 60 больных, которые были подвергнуты углубленному лабораторному, инструментальному и клиническому обследованию и затем рандомизированы на две группы. В главе дано подробное описание предложенной автором методики подачи оксида азота в контур экстракорпорального кровообращения. Однако мне не удалось найти данных об очень важном показателе терапии оксидом азота – объемной скорости подачи этого газа из установки для ингаляции в аппарат ИК. В этой главе представлено подробное описание использованных методик анестезии, искусственного кровообращения и защиты миокарда. Вторая глава содержит достаточные сведения о методах контроля эффективности кардиопротективных свойств оксида азота – динамике активности маркеров повреждения миокарда (тропонина I и MB фракции КФК) и показателях контрактильной дисфункции миокарда. Ассоциированное с перенесенной ишемией и реперфузией нарушение сократительной способности миокарда автор оценивал на основе анализа дозировок инотропных и вазоактивных препаратов. С этой целью была изучена динамика так называемого вазоактивно- инотропного индекса (vasoactive-inotropic score (VIS)), представляющего собой сумму дозировок дофамина, добутамина, эпинефрина и норэпинефрина. Мне представляется более

правильным для оценки систолической дисфункции применять инотропный индекс (inotropic score (IS)), учитывающий только дозировки дофамина, добутамина и эпинефрина, поскольку назначение норэпинефрина в большинстве случаев связано с развитием системного воспалительного ответа после ИК, но не с нарушением контрактильности.

Третья глава содержит полученные в ходе исследования результаты. Каждый подраздел этой главы сопровождается фрагмент «Резюме», кратко повторяющий полученные результаты. Наличие подобного фрагмента представляется излишним, поскольку в третий раз достигнутые результаты будут указаны в Главе 4 «Заключение». Кроме того, третья глава включает объемные описания диагностической значимости изучаемых критериев ($\Delta v\text{-arCO}_2$, тропонина I и МВ-КФК), было бы рациональным эти важные сведения указать в Главе 1 «Обзор источников литературы» или в Главе 2 «Материалы и методы».

На экспериментальном этапе было выявлено значимое сокращение частоты и тяжести нарушений ритма сердца в основной группе животных. Морфологические исследования продемонстрировали значимое снижение отношения зона инфаркта/область риска у животных, получавших оксид азота в контур экстракорпорального кровообращения. Очень важным результатом экспериментального этапа стали обнаруженные нормальные показатели $\Delta v\text{-arCO}_2$ в группе животных, получавших оксид азота, причем медиана $\Delta v\text{-arCO}_2$ была значимо ниже, чем в группе контроля. Этот факт свидетельствовал о лучшей органной и тканевой перфузии при проведении ИК на фоне постоянной подачи оксида азота в сравнении с обычной методикой экстракорпорального кровообращения. Клиническое контролируемое исследование выявило меньшую активность тропонина I через 6 часов после операции и МВ-КФК через 24 часа после операции в группе оксида азота. Представляется, что автор мог указать дополнительные биохимические показатели повреждения миокарда, такие как площадь под кривой концентрации тропонина I и МВ-КФК и медианы максимальных значений этих маркеров, отмеченные у пациентов групп сравнения. Анализ динамики вазоактивно-инотропного индекса выявил значимое снижение этого показателя у пациентов, получавших оксид азо-

та. На основании этого факта автор делает заключение о менее выраженной контрактильной дисфункции при применении оксида азота. В клиническом исследовании не изучалась периоперационная динамика показателей производительности сердца (минутного объема кровообращения и сердечного индекса). Мне кажется, это было бы рациональным для оценки систолической дисфункции в изучаемых группах. Подобное исследование можно было провести на основе расчета минутного объема кровообращения по методу Фика. Кроме того, среди показателей гемодинамики, указанных в результатах клинического исследования, отсутствует сатурация смешанной венозной крови, которая косвенно позволяла бы судить о снижении сердечного выброса и выраженности контрактильной дисфункции в послеоперационном периоде. Вызывает удивление отсутствие в клиническом исследовании данных о периоперационной динамике $\Delta v\text{-arCO}_2$, ведь на экспериментальном этапе было обнаружено значимое снижение этого показателя при использовании оксида азота, что свидетельствовало о лучшей органной и тканевой перфузии.

В четвертой главе Н.О. Каменщиков обобщает результаты проведенных экспериментальных и клинических исследований. В этой части работы представлено сравнение полученных данных с исследованиями других авторов, а также приводятся объяснения найденным различиям между изучаемыми группами. Кроме того, четвертая глава содержит взвешенный анализ ограничений проведенного исследования.

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

Практические рекомендации представлены лишь двумя пунктами, касающимися показаний к назначению подачи оксида азота в контур аппарата ИК и необходимости контроля содержания диоксида азота и метгемоглобина. Представляется, что этот раздел должен дополнительно содержать данные об объемной скорости подачи оксида азота, концентрации этого газа в магистрали газотока и указания по выбору фракции кислорода в подаваемой в АИК газовой смеси.

Подтверждение опубликования основных положений работы в печати и в автореферате диссертации

Основные положения диссертации изложены в 3 научных статьях, представленных в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автореферат в достаточной степени отражает структуру и содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Общая оценка диссертационного исследования

Высоко оцениваю представленную для рецензии работу, что связано с ее актуальностью, продуманным планированием экспериментального и клинического этапов, достаточным обоснованием вынесенных на защиту положений и выводов. Важно то, что эта диссертация открывает новое перспективное направление в интраоперационной кардиопротекции. Отдельной исключительно положительной оценки заслуживают аккуратное оформление работы, безукоризненный научный стиль и достойное подражания письменное изложение материала.

Критические замечания по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний, требующих обсуждения не имею.

Вопросы к соискателю

Ваша работа убедительно подтвердила наличие кардиопротективных эффектов у оксида азота в случае подачи этого газа в контур экстракорпорального кровообращения. Хотелось бы знать Ваше мнение о целесообразности развития этой методики в концепцию непрерывной периоперационной кардиопротекции, основанной на ингаляции оксида азота в доперфузионном периоде, подаче газа в контур ИК и продолжении ингаляции на протяжении 6 – 12 часов раннего послеоперационного периода.

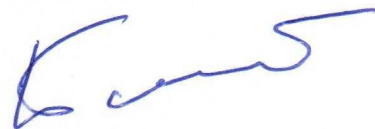
Заключение

Диссертация Каменщикова Николая Олеговича «Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения путем доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях аортокоронарного шунтирования», 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 от ишемии и реперфузии при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения, что имеет важное значение для отрасли науки – анестезиологии и реаниматологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор мед. наук, доцент

Баутин
Андрей
Евгеньевич



«09» января 2020 г.

Почтовый адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, дом 2

Электронная почта: abautin@mail.ru

Телефон: +7-921-753-91-10. Сайт: www.almazovcentre.ru

«Подпись А.Е. Баутина заверяю»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», д.м.н., профессор

«09» января 2020 г.



Недошивин
Александр
Олегович

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

на диссертационную работу Каменщикова Николая Олеговича на тему «Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения путем доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях аортокоронарного шунтирования», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология
оригинал хранится в совете Д 208.063.01 в аттестационном деле соискателя

Фамилия, Имя, Отчество официального оппонента	Баутин Андрей Евгеньевич
Ученая степень, обладателем которой является официальный оппонент, и наименования отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация; ученое звание (при наличии; академическое звание (при наличии)	Доктор медицинских наук по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология. Доцент по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы официального оппонента на момент представления им отзыва в диссертационный совет, и занимаемая им в этой организации должность (в случае осуществления официальным оппонентом трудовой деятельности)	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научно-исследовательская лаборатория анестезиологии и реаниматологии, заведующий
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Баутин А.Е., Яковлев А.С., Ташханов Д.М. и др. Особенности фармакодинамики илоprostа при ингаляционном введении пациентам с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка// Анестезиология и реаниматология. - 2015. - Т. 60. № 2. - С. 4 - 7. 2. Баутин А. Е., Яковлев А. С., Заяшников С. В. и др. Сравнение гемодинамических эффектов ингаляционного илоprostа и оксида азота при назначении пациентам с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка// Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 97–103.http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-97-103. 3. Баутин А. Е., Яковлев А. С., Рязанцева Д. А. и др.. Влияние снижения тонуса сосудов различных регионов на показатели центральной гемодинамики пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Том 17, №1. - С. 32 – 38.

4. Баутин А.Е., Осовских В.В. Острая правожелудочковая недостаточность// Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Том 15, № 5. – С. 74 – 86. DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86.

5. Баутин А. Е., Ксендикова А. В., Яковлев А. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца// Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. Т. 16. № 3. С. 33-40.

Контакты :

(будут отправлены в Минобрнауки РФ и опубликованы на сайте Центра вместе с отзывом)

Почтовый адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Email: abautin@mail.ru

Номер телефона: +7 (812) 702-37-30

23.декабря 2019 г.



Баутин А.Е.

«Подпись Баутинга А.Е. удостоверяю»

Ученый секретарь ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова"
д.м.н., профессор Недошивин А.О.

