



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России  
к.м.н., доцент

 Е.Д. Божкова

« 25 » июля 2025 г.

### **Отзыв ведущей организации**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Тё Марка Артуровича на тему: «Обеспечение нефропротекции при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением путем донации оксида азота у больных с хронической болезнью почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.12. Анестезиология и реаниматология и 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Тё М.А. посвящена вопросам защиты почек при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения у пациентов, имеющих хронические заболевания почек.

Частота развития послеоперационного острого повреждения почек (ОПП) как осложнения кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением (ИК) в настоящее время достигает 42% (Miklos D.K. et al., 2016). Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) относятся к группе высокого риска в отношении развития данного осложнения в раннем послеоперационном периоде (Grams M.E. et al., 2016). Необходимо отметить, что количество пациентов, страдающих ХБП, и подвергающихся операциям на сердце в условиях ИК прогрессивно растет. Согласно приводимым данным (Waikar S.S. et al., 2006), количество случаев развития послеоперационного ОПП у пациентов с ХБП может быть в несколько раз выше по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек, и их число увеличивается пропорционально стадии ХБП, что делает актуальной разработку и внедрение любой новой технологии защиты почек в данной когорте пациентов.

Учитывая, что одним из мощных повреждающих почки факторов является само искусственное кровообращение, перспективным направлением

нефропротекции в кардиохирургии может быть подача оксида азота (NO) в контур искусственного кровообращения.

Экспериментальные работы продемонстрировали связь ингибиции синтеза эндогенного NO с гломерулярной ишемией, гломерулосклерозом, тубулоинтерстициальным повреждением и протеинурией (Aiello S. et al., 1997). Кроме этого, клинические исследования указывают, что при ХБП снижается образование, формируется дефицит и ухудшается биодоступность эндогенного NO (Blum M. et al., 1998), также отмечено формирование дефицита NO и снижение его биодоступности (Vermeulen Windsant I.C. et al., 2014). Имеющиеся клинические работы, выполненные при операциях с ИК в общей когорте кардиохирургических пациентов, показали, что доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции оказывала нефропротективное действие и снижала количество эпизодов ОПП (Kamenshchikov N.O. et al., 2022).

На сегодняшний день имеется лишь незначительное число клинических работ, посвященных исследованию оксида азота в предупреждении ОПП при операциях с искусственным кровообращением, да и те в основном выполнены у пациентов, не имеющих хронической почечной патологии. Экспериментальные и клинические исследования интраоперационного применения оксида азота, проведенные к настоящему времени, не дали убедительных доказательств того, что его использование снижает степень повреждения почек и имеет значимое клиническое преимущество.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности выбранной Тё Марком Артуровичем темы для диссертационного исследования.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в отечественной клинической практике проведена комплексная оценка эффективности периоперационной доставки NO в дозе 80 ppm в контуры наркозно-дыхательного аппарата и ИК интраоперационно и аппарата ИВЛ на протяжении 6 ч после операции с целью уменьшения частоты развития и степени тяжести острого повреждения почек.

Автором впервые в клинике проведена оценка динамики концентрации биомаркеров повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек при операциях в условиях искусственного кровообращения.

Соискателем впервые проведена оценка безопасности данной технологии, а именно - периоперационной доставки NO в дозе 80 ppm в контуры наркозно-дыхательного аппарата и ИК интраоперационно и аппарата ИВЛ на протяжении 6 ч после операции у пациентов с хронической болезнью почек при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения.

При выполнении данной работы автором получено свидетельство о государственной регистрации базы данных – База данных №2024624803 «Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения острого почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с хронической болезнью почек».

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации**

Диссертационная работа Тё Марка Артуровича является пилотным одноцентровым простым слепым проспективным рандомизированным контролируемым исследованием, включающим 96 пациентов с ХБП (С3а-С4).

Результаты исследования, проведённого в рамках диссертационной работы, обладают высоким уровнем достоверности, что подтверждается их соответствием строгим стандартам доказательной медицины. В ходе исследования был проведён всесторонний анализ данных, полученных от пациентов, а также осуществлено достаточное количество наблюдений с применением современных методов исследования. Статистические методы, использованные в исследовании, полностью соответствуют поставленным задачам.

Положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, отражают основные результаты проведённого исследования и полностью соответствуют поставленным задачам и основаны на глубоком анализе полученных данных.

### **Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов**

В ходе работы автором дано теоретическое обоснование периоперационной доставки оксида азота у пациентов с хронической болезнью почек при операциях в условиях искусственного кровообращения, что представляет как теоретическую, так и практическую значимость для сердечно-сосудистой хирургии, кардиоанестезиологии.

Изученные автором частота возникновения и степень тяжести острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек имеют важное практическое значение при выполнении операций на сердце в данной группе больных и позволяют минимизировать риск выполнения кардиохирургического вмешательства.

Установлено, что у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением доставка

оксида азота в концентрации 80 ppm не оказывает значимого влияния на уровень биомаркеров почечного повреждения.

Снижение частоты послеоперационных осложнений со стороны почек при периоперационном применении оксида азота явилось следствием применения разработанной нефропротективной технологии, что позволило оптимизировать результаты лечения кардиохирургических больных.

Автором убедительно продемонстрирована безопасность применения в клинической практике данной технологии (периоперационной доставки NO в дозе 80 ppm в контуры наркозно-дыхательного аппарата и ИК интраоперационно и аппарата ИВЛ на протяжении 6 ч после операции) во время кардиохирургических операций.

Внедрение полученных результатов в клиническую практику позволит усовершенствовать обеспечение операций с искусственным кровообращением и снизить число послеоперационных осложнений, что позволит повысить качество хирургической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации с указанием учреждений, где их целесообразно внедрять**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Опубликованные методические рекомендации по новой медицинской технологии «Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения общего почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах» могут быть внедрены в клиническую практику кардиохирургических клиник Российской Федерации, выполняющих операции с искусственным кровообращением.

#### **Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

Автором было опубликовано по теме диссертации 9 печатных работ, из них 3 научные статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

#### **Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации**

Автореферат полностью соответствует требованиям ВАК и его содержание отражает основные положения диссертационной работы.

## **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Тё М.А. является законченным научным трудом, в котором достигнута цель исследования и решены поставленные задачи. Диссертация изложена в традиционном стиле на 100 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (из 214 источников, из которых 15 отечественных). Диссертация включает 6 рисунков и 7 таблиц.

В разделе «Введение» диссертант раскрывает актуальность проведенной работы, четко формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну, характеризует практическую значимость и положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автором представлены современные аспекты изучаемой темы исследования, подробно описан синдром острого повреждения почек в кардиохирургии, хроническая болезнь почек и ее влияние на результаты кардиохирургических вмешательств, вопросы нефропротекции при операциях с искусственным кровообращением, особо рассмотрены вопросы биологических свойств применения оксида азота и его безопасности в кардиохирургии.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, материалы и методы клинического исследования. Представлена блок – схема процесса исследования. Автором приводится клиническая характеристика пациентов, критерии включения и исключения, выполненные оперативные вмешательства. Подробно приведена методика обеспечения кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением и методика периоперационной доставки оксида азота, а также примененные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики обследования пациентов.

В главе «Результаты исследования» подробно изложены полученные результаты, которые наглядно иллюстрированы рисунками и таблицами.

В главе «Обсуждение» приводится анализ и обоснование полученных данных, проведено сравнение результатов настоящей диссертационной работы с данными мировой и отечественной литературы.

Полученный материал кратко представлен в разделе «Заключение».

Выводы диссертационной работы сформулированы четко, полностью соответствуют задачам исследования и обоснованы результатами выполненного исследования. Автором грамотно и лаконично сформулированы практические рекомендации, которые имеют важное значение для применения

их в реальной клинической практике. Автореферат достаточно полно отражает основные положения работы.

Диссертационная работа соответствует специальностям 3.1.12. Анестезиология и реаниматология и 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию представленной диссертационной работы не имеется.

### **Вопросы к диссертационному исследованию**

В ходе всестороннего ознакомления с представленной диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Почему в ваших клинических исследованиях для проведения ингаляционной и экстракорпоральной доставки оксида азота была выбрана доза 80 ppm?

2. Известно, что ингаляционный оксид азота метаболизируется и сохраняется в печени в виде NO-содержащих соединений, которые поступают в кровь при дефиците NO, возникающего в ходе операции с искусственным кровообращением. Время ингаляции NO на дооперфузионном этапе Вашего исследования явно недостаточно для формирования пула NO-содержащих соединений в печени. В связи с этим вопрос: не рассматривали ли Вы вариант курсового ингаляционного применения оксида азота в ходе предоперационной подготовки к оперативному вмешательству?

3. С какими сложностями Вы встретились при проведении Вашей оригинальной методики доставки оксида азота в контур аппарата ИВЛ и экстракорпоральный контур (отношение хирургической бригады, фактор времени для подготовки аппаратуры, отказ пациента)?

### **Заключение**

Диссертационная работа Тё Марка Артуровича на тему «Обеспечение нефропротекции при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением путем донации оксида азота у больных с хронической болезнью почек» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи: улучшение нефропротекции при операциях на сердце с искусственным кровообращением у пациентов с хронической болезнью почек, имеющая существенное значение как для анестезиологии и реаниматологии, так и сердечно-сосудистой хирургии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости, глубине анализа полученных данных и достоверности полученных результатов диссертация отвечает всем



В диссертационный совет 21.1.027.01 (Д 208.063.01)  
при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России  
(630055, Новосибирск, 55, ул. Речкуновская, 15), в аттестационное дело

**Тё Марка Артуровича**

по диссертации «Обеспечение нефропротекции при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением путем donации оксида азота у пациентов с хронической болезнью почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.12. Анестезиология и реаниматология, 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

|                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Полное наименование и сокращенное наименование                                                                                                              | федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации<br>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Место нахождения                                                                                                                                            | г. Нижний Новгород                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ф.И.О. руководителя                                                                                                                                         | Карякин Николай Николаевич - ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ф.И.О. утвердившего отзыв на диссертацию                                                                                                                    | Божкова Елена Димитрова – проректор по научной работе ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ф.И.О. составившего и подписавшего отзыв                                                                                                                    | Пичугин Владимир Викторович - профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций). | 1. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Сандалкин Е.В., Федоров С.А., Бобер В.В., Журко С.А. Подмешивание оксида азота в контур экстракорпоральной мембранной оксигенации как метод лечения критической острой сердечной недостаточности после кардиохирургических вмешательств. Современные технологии в медицине. 2021; 13(4): 57-63.<br><a href="https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.06">https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.06</a><br>2. Пичугин В.В., Баутин А.Е., Домнин С.Е., Рязанов М.В., Сандалкин Е.В. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова. 2021;3:108–116. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116.<br>3. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Сандалкин Е.В., Рязанов М.В., Бобер В.В. Влияние способа введения газообразного оксида азота на эффективность защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением. Клиническая физиология кровообращения. 2022; 2 (19): 137-146.<br>DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-2-137-146<br>4. Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Ширшин А.С., Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В., Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д. Комбинированное введение оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур искусственного |

