

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Лебедевой Майи Николаевны  
на диссертационную работу Леонова Николая Петровича  
«Оценка эффективности методов коррекции геморрагического  
синдрома у новорожденных и детей раннего возраста при  
кардиохирургических операциях»

### **Актуальность избранной темы диссертации**

Известно, что система гемостаза, в современном понимании – система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), у новорожденного и ребенка первого года жизни характеризуется неустойчивым равновесием, которое при воздействии неблагоприятных факторов, в частности, при хирургической коррекции ВПС в условиях ИК, легко нарушается, приводя к клиническим проявлениям жизнеугрожающего геморрагического синдрома. В случаях развития геморрагических осложнений требуется проведение незамедлительной и эффективной гемостатической терапии, в ряде случаев с использованием компонентов донорской крови, что также влечет за собой реальный риск развития осложнений, связанных с трансфузионным обеспечением выполняемых операций. В этой связи, практических врачей, организаторов здравоохранения и ученых волнуют риски подобных осложнений и возможные меры по их предупреждению.

Имеющиеся сведения о клинико-патологических аспектах геморрагического синдрома при хирургической коррекции ВПС у новорожденных и детей раннего возраста свидетельствуют о том, что отсутствует единый подход, как к оценке состояния системы РАСК, так и к проведению гемостатической терапии. Основанная на биохимических лабораторных тестах гемостатическая терапия приводит к дополнительной кровопотере и необоснованному использованию большого арсенала гемостатиков. Вместе с тем, в настоящее время доказана эффективность применения протоколов цель-ориентированной гемостатической терапии, основанных на возможностях метода тромбэластографии у взрослых

кардиохирургических пациентов. При этом отсутствуют аналогичные сообщения для новорожденных и детей раннего возраста, а также сведения о проведении рандомизированных проспективных исследований, посвященных сравнению методов коррекции геморрагического синдрома у детей с ВПС после операций, выполненных в условиях гипотермической перфузии. Вместе с тем, именно эта категория больных нуждается в своевременной диагностике нарушений в системе РАСК и патогенетически обоснованной их коррекции.

Исходя из вышеизложенного, автором сформулированы цель и задачи исследования, решение которых отвечает насущным нуждам, прежде всего, кардиоанестезиологии и кардиореанимации. Поэтому работа Н.П. Леонова, посвященная коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях обоснована и актуальна. А выход работы из стен учреждения, являющегося одним из лидеров кардиохирургии в Российской Федерации, абсолютно закономерен.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация Леонова Н.П. представляет собой анализ и обобщение материалов многолетних клинических исследований, выполненных в ФГБУ «ННИИПК имени акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ, на основании которых автор разработал оригинальную методику и клинический протокол коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста после кардиохирургических операций. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Для получения аргументированных и достоверных результатов в работе использованы современные, высокоинформативные методы исследования и актуальные методы статистического анализа. Для выполнения поставленных задач автором был использован достаточный объем клинического материала – 144 участника для основного и 223 – для дополнительных исследований. Весьма солидно выглядит раздел личного участия автора в получении результатов. Автор

самостоятельно разработал дизайн и программу выполненного исследования. Прошел курс обучения для работы на анализаторе гемостаза - тромбоэластографе, освоил все необходимые для работы над диссертацией диагностические тесты и лично их провёл. Автором лично выполнен сбор и статистическая обработка материалов исследования, написаны все разделы диссертации и опубликованы полученные результаты в количестве, необходимом для представления диссертации к защите: 7 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ. Цель и задачи исследования сформулированы чётко и дают полное представление о научных притязаниях автора. Они полностью соответствуют заявленной теме. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и закономерно вытекают из системного анализа полученных результатов.

**Оценка новизны, достоверности и практическая ценность полученных результатов**

В разделах новизны исследования и практической значимости Леонов Н.П. убедительно представил ценность своей диссертационной работы для медицинской науки и практического здравоохранения.

Достаточное число клинических наблюдений, использование современных методик и оборудования для лабораторной диагностики и лечения, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и программного компьютерного обеспечения, высококвалифицированная трактовка полученных результатов являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Исследования выполнены в соответствии с требованиями национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

Практическая ценность работы высока. Во-первых, автор полностью определил практическую часть методики проведения тромбоэластографии и

---

установил референтные пределы каолин-активированной тромбоэластографии для изучаемой возрастной категории больных. Во-вторых, в работе доказано, что именно обусловленная ИК коагулопатия, является основным патогенетическим механизмом повышенной кровоточивости в первые часы после операции на сердце с использованием ИК, установлены ее основные клинические и лабораторные проявления, факторы прогрессирования, а также показана неадекватная эффективность стандартного протокола гемостатической терапии. В-третьих, доказаны очевидные преимущества цель-ориентированной гемостатической терапии. Выполненное рандомизированное клиническое исследование имеет достоверную вероятность 88,2% и доверительный интервал 5%, что позволяет использовать полученные результаты в клинической практике.

В разделе внедрения в практику, помимо образовательного процесса в медицинских ВУЗах, автор ограничил возможности применения материалов своей диссертации рамками отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н.Мешалкина» МЗ РФ, что, по моему мнению, является ошибкой изложения. Разработанная Леоновым Н.П. методика и клинический протокол коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста после кардиохирургических операций должна быть рекомендована к широкому применению, как минимум - во всех детских кардиохирургических и реанимационных отделениях профильных ЛПУ.

#### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертация Леонова Н.П. представлена в классическом стиле на 106 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 152 источника, в том числе 115 зарубежных авторов.

В разделе **введение** автором убедительно обоснована актуальность исследования, четко сформулированы его цель и задачи, охарактеризованы

научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту.

**Глава I** традиционно представляет обзор данных литературных источников. Глубина поиска научной информации составила около 20 лет. При этом автором детально проанализированы имеющиеся сведения Российских и зарубежных авторов за последние 10 лет, что вполне достаточно для формирования научных представлений по обозначенной теме диссертационного исследования. Обзор литературы структурирован в соответствии с целью и задачами, написан хорошим языком.

В **главе II** представлены дизайны трех самостоятельных исследований – основного и двух дополнительных.

Для выполнения основного исследования автором определены первичная точка и вторичные точки клинической эффективности исследования, поставлена практическая цель и сформулированы нулевая и альтернативная гипотезы. После проведенной рандомизации участниками исследования стали 124 ребенка периода новорожденности и раннего возраста, оперированные впервые по поводу ВПС. Больные были разделены на две группы: основную, получавшую цель-ориентированную терапию и контрольную, получавшую стандартную гемостатическую терапию. Группы были сопоставимы по основным критериям оценки.

Представлен протокол анестезиологического обеспечения, методика искусственного кровообращения при выполняемой хирургической коррекции ВПС и основные положения обеспечения послеоперационного периода (интенсивная терапия, мониторинг, регистрация осложнений). Приведены использованные в работе лабораторные биохимические тесты и изучаемые показатели, основанные на возможностях метода тромбоэластографии. Представлены изучаемые алгоритмы гемостатической терапии.

Также во **II главе** представлен дизайн проспективного наблюдательного исследования №2 в процессе хирургического лечения 81 больного изучаемой

возрастной категории, целью которого явилось изучение динамики развития нарушений системы РАСК и выявление предикторов коагулопатии.

Целью исследования №3 явилась необходимость стандартизации методики каолин-активированной ТЭГ для правильной оценки результатов у исследуемого контингента больных. В исследование вошли 97 детей периода новорожденности и раннего возраста. Представлены современные адекватные статистические методы анализа.

Сложность структуры дизайна работы в целом закономерно обусловлена необходимостью достижения цели и решения задач исследования.

В главе III представлены результаты выполненных исследований, позволившие сформулировать выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации.

На основании глубокого статистического анализа, как лабораторных диагностических тестов, так и данных ТЭГ, автором представлены неопровержимые данные о том, что применение протокола цель-ориентированной гемостатической терапии во время и после хирургической коррекции ВПС в условиях ИК эффективно снижает объем кровопотери, количество требуемых гемокомпонентов и гемостатиков, частоту послеоперационных реанимационных мероприятий и вероятность 30-дневной летальности в сравнении с применением стандартной терапии, которая имеет низкую клиническую эффективность. Не менее убедительно продемонстрирована эффективность цель-ориентированной гемостатической терапии для достижения снижения частоты и тяжести СПОН, частоты регистрации послеоперационной коагулопатии, длительности ИВЛ, сроков пребывания в ОРИТ. Соответственно применение цель-ориентированной терапии имеет прямой экономический эффект.

Также автор доказал, что основным патогенетическим механизмом повышенной кровоточивости после завершения операции является обусловленная ИК коагулопатия и установил значимые клинические и

лабораторные факторы ее прогрессирования. Автор показал, что мониторинг системы РАСК, путем использования каолин-активированной ТЭГ, позволяет оптимизировать и индивидуализировать программу гемостатической терапии с учетом, установленных в работе референтных значений каолин-активированной ТЭГ для изучаемой возрастной категории больных.

**Глава IV** представляет собой краткое изложение полученных в ходе выполнения работы результатов в формате проведения всестороннего сравнительного анализа с известными данными отечественных и зарубежных исследователей, что отражает широту профессиональных интересов автора и глубокое знание изучаемого вопроса.

В **заключении** сформулированы пять выводов и представлены практические рекомендации, которые логично вытекают из результатов исследования и представляются полностью отвечающими запросам кардиоанестезиологии и кардиореаниматологии.

В целом диссертация Леонова Н.П. оставила очень благоприятное впечатление. Диссертация имеет определённые уникальные признаки. Поставив перед собой задачи по оценке эффективности методов коррекции геморрагического синдрома у новорождённых и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях, диссертант получил результаты не только в рамках специальности анестезиология и реаниматология, но и расширил сферу материалов исследования до вопросов клинической фармакологии, неонатологии, фундаментальной педиатрии и патофизиологии. Тщательный анализ и многосторонний характер обобщений материалов являются характерной чертой диссертационного исследования Леонова Н.П.

Тем не менее, в ходе рецензирования работы определен ряд замечаний:

1. Выводы 1 и 2 носят декларативный характер. При этом в ходе изложении результатов исследования автор приводит убедительные

статистически значимые данные, выраженные в количественных показателях, для всех позиций, содержащихся в указанных выводах.

2. Для наглядности представленных результатов хотелось бы видеть несколько иллюстративных клинических примеров эффективности применения протокола цель-ориентированной гемостатической терапии в виде записанных ТЭГ.

Имеющийся к диссертанту вопрос определен сомнительной формулировкой пункта №5 практических рекомендаций,

**Вопрос:** Что является критерием для решения вопроса о необходимости выполнения хирургического гемостаза - регистрация нормальной ТЭГ, как представлено в алгоритме цель-ориентированной терапии или нормальные показатели лабораторных тестов, как сформулировано в пункте №5 практических рекомендаций?

Указанные замечания не являются принципиальными и не влияют на научную и практическую ценность работы.

#### **Заключение**

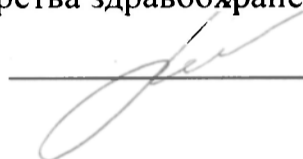
Диссертационная работа Леонова Николая Петровича «Оценка эффективности методов коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста при кардиохирургических операциях», выполненная под руководством доктора медицинских наук О.В. Струнина в Центре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, является самостоятельным законченным научным исследованием в котором содержится решение важной научно-практической задачи – оптимизации метода коррекции геморрагического синдрома у новорожденных и детей раннего возраста при хирургической коррекции врожденных пороков сердца на основе дифференцированного управления функциональным состоянием системы гемостаза.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Министерства образования и науки РФ. По актуальности, методологическому подходу, новизне, обоснованности научных положений, выводов и практической



значимости диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (ред. От 21.04.2016г.), предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Заместитель главного врача по анестезиологическому обеспечению ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н.



Лебедева  
М.Н.

Адрес организации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России)

Фрунзе ул., 17, Новосибирск, 630091

Телефон: (383) 363-31-31, факс: (383) 224-55-70

E-mail: niito@niito.ru

Подпись д.м.н. Лебедевой М.Н.  
заверяю



Начальник  
отдела  
кадров

Подпись *М.Н. Лебедева*  
заверяю: заведующая отделом  
*Ольга Николаевна Карпачева*  
« 10 » июля 2014 г.

**СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ**

<p>Фамилия, имя, отчество</p>	<p align="center">Лебедева Майя Николаевна</p>
<p>Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)</p>	<p>Доктор медицинских наук 14.01.20 – анестезиология и реаниматология (медицинские науки)</p>
<p>Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность</p>	<p>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск Заместитель главного врача по анестезиологическому обеспечению</p>
<p>Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых журналах за последние 5 лет</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лебедева М.Н. Применение транексамовой кислоты в хирургии сколиоза / М.Н. Лебедева, А.А. Иванова, А.В. Пальмаш, И.А. Стаценко // Хирургия позвоночника.-2016.- Т.13.- №4.- С. 84-89.</li> <li>2. Лебедева М.Н. Сульфатированные гликозаминогликаны крови в аспекте гемостаза у больных с идиопатически сколиозом / М.Н. Лебедева, Т.В. Руссова, А.А. Иванова, Н.В. Шайдурова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2015.- №11.- С. 530-533.</li> <li>3. Лебедева М.Н. Пути уменьшения кровопотери в хирургии позвоночника / М.Н. Лебедева, А.М. Агеенко, А.А. Иванова, Р.И. Голиков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2015.- №11.- С. 655-658.</li> <li>4. Лебедева М.Н. Первый опыт применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии в хирургии сколиоза / М.Н. Лебедева, Е.В. Терещенкова, А.М. Агеенко, А.А. Иванова // Clinical Anesthesiology Intensive Care.- 2015.- №1(5).- С. 37-44.</li> </ol>

	<p>5. Лебедева М.Н. Применение метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови у больных с идиопатическим сколиозом / М.Н. Лебедева, Е.В. Терещенкова, И.И. Тютрин, А.М. Агеенко, А.А. Иванова // Бюллетень СО РАМН.- 2014.- т.34, №6.- С. 61-66.</p> <p>6. Иванова А.А. Влияние морфологических особенностей костной и мышечной тканей на величину кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза / А.А. Иванова, А.М. Зайдман, М.Н. Лебедева, В.В. Новиков, А.С. Васюра // Хирургия позвоночника.-2014.- №3.- С. 72-78.</p> <p>7. Лебедева М.Н. Профилактика повышения внутрибрюшного давления как значимый фактор уменьшения интраоперационной кровопотери в хирургии сколиоза / М.Н. Лебедева, А.А. Иванова, Д.С. Лукьянов, В.В. Новиков, А.С. Васюра // Хирургия позвоночника.-2014.-№1.- С. 94-99.</p> <p>8. Иванова А.А. Способ прогнозирования интраоперационной кровопотери у больных с идиопатическим сколиозом / А.А. Иванова, Т.В. Руссова, М.Н. Лебедева // Патент на изобретение RUS 2521363 21.03.2013</p> <p>9. Лебедева М.Н. Ретроспективный анализ интраоперационной кровопотери в хирургии идиопатического сколиоза / М.Н. Лебедева, А.М. Агеенко, В.В. Новиков, А.А. Иванова, А.С. Васюра, М.В. Михайловский, В.П. Шевченко, Е.Ю. Иванова // Хирургия позвоночника.- 2012.-№2.- С. 70-78.</p> <p>10. Лебедева М.Н. Массивная кровопотеря как фактор риска в хирургии сколиоза: пути решения проблемы // Хирургия позвоночника.- 2009.-№4.- С. 70-79.</p>
--	--

Ученый секретарь ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ, к.м.н.

Гусев А.Ф.

Подпись *А.Ф. Гусев*  
 заверяю: заведующая отделом  
*М.В. Михайловский*  
 «*10*» *сентября* 2017 г.

