

МИНЗДРАВ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454092  
тел.: (351) 232-73-71, (351) 240-20-20  
e-mail: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru), [www.susmu.su](http://www.susmu.su)  
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,  
ИНН 7453042876/КПП 745301001,

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора



А.Г. Мирошниченко

2023

2023 № \_\_\_\_\_

На № 03/2178-1 от 15.05.2023

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Файзуллоева Хикматулло Тоировича на тему «Метаболические и респираторные функции лёгких в патогенезе, диагностике и лечении инфаркта миокарда, ишемического инсульта и при их сочетании» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – Внутренние болезни и 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

### Актуальность темы диссертации

Проблема поражения сердца, головного мозга, конечностей, почек и других внутренних органов, связанных с поражением соответствующих сосудистых бассейнов, по-прежнему остаётся в центре внимания современной медицины. Среди них центральное место занимают различные варианты острого коронарного синдрома (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с подъёмом и без подъёма сегмента ST) и церебро-vasкулярной патологии (транзиторная ишемическая атака, геморрагический и ишемический инсульты).

Стандарты оказания специализированной помощи пациентам с каждой из данных патологий разработаны достаточно подробно. Между тем, в клинической практике нередко встречаются состояния, когда наблюдается одновременное развитие острых состояний, связанных с катастрофой в сосудистых бассейнах как

сердца, так и головного мозга. В большинстве случаев – это одновременное развитие тромбоза в соответствующих сосудистых областях. С другой стороны, нарушение деятельности сердца, связанное с острым коронарным синдромом, негативно сказывается на состоянии церебральной гемодинамики. И наоборот, поражение головного мозга, обусловленное различными видами инсульта, неминуемо ведёт к нарушению различных кардиальных функций. Однако, научные исследования, направленные на изучение характера и выраженности гемодинамических, метаболических, респираторных и прочих нарушений при одновременном развитии острых нарушений кровообращения как в сердце, так и в головном мозге, проведены в крайне небольшом количестве и достаточно одностороннее. Безусловно, развитие подобных критических состояний не может не сказываться на характере и объёме оказания экстренной помощи пациентам с комбинированной сосудистой патологией.

В связи с выше изложенным, научные исследования, направленные на раннюю диагностику, профилактику и улучшение результатов лечения одновременного развития церебрального инсульта и инфаркта миокарда, являются актуальными и своевременными, чему посвящена диссертационная работа Файзуллоева Х.Т.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Областью исследования диссертации Файзуллоева Х.Т. является изучение метаболических и респираторных функций лёгких в патогенезе, диагностике и лечении инфаркта миокарда, ишемического инсульта и при их сочетании. Улучшение результатов диагностики и лечения больных при сочетании инфаркта миокарда и ишемического инсульта имеет большое социальное значение. Диссертационное исследование Файзуллоева Х.Т. является фрагментом научно-исследовательской работы «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний», рег. номер №0116ТJ00528 и направлено на решение приоритетных направлений и стратегий «Перспективы профилактики и контроля

неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

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

Научная новизна работы обусловлена прежде всего тем, что автором впервые проведен спектральный и фрактальный анализ variability сердечного ритма и экстракардиальной регуляции со стороны ЦНС при сочетании ИМ и ИИ в остром периоде. Впервые изучены патогенетические механизмы нарушения метаболических функций легких при остром сочетанном повреждении ИМ и ИИ, а также их влияния на показатели общей и легочной гемодинамики, КТФ крови, КОС, газы крови, водно-электролитный обмен, гемостаз (на основании этих показателей в 3 бассейнах сосудистого русла венозной, смешанной венозной и артериальной крови). Выявлены общие закономерности нарушения и патогенетические звенья в развитии осложнений со стороны эндотелиальной дисфункции, вегетативного дисбаланса, системы кровообращения, состояния гемостаза и развития органных осложнений при сочетании ИМ и ИИ. Впервые сравнены общепринятые протоколы диагностики и лечения ИИ и ИМ, а также разработаны новые схемы при сочетанном их повреждении с учетом выявленных патогенетических механизмов.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальностям 14.01.04 – Внутренние болезни и 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология и отрасли науки – медицинские науки.

Основные положения, результаты и выводы диссертации полностью согласуются с представлениями изучаемой отрасли науки.

Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертации научно обоснованы, логически вытекают из результатов проведенных НИР и отражают поставленные цели и задачи.

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

Представленные авторам диссертации результаты имеют неоспоримую теоретическую и практическую значимость и заключаются в полученных новых данных и патогенетических механизмов развития критических состояний у больных с сочетанным ИМ и ИИ, в результате чего улучшены результаты диагностики и лечения, снижена смертность и инвалидность. Для внедрения полученных результатов в практическую деятельность врача на амбулаторном приеме разработаны рационализаторские предложения:

1. Способ ранней диагностики метаболических нарушений у больных сочетанном острым инфаркте миокарда и ишемическом инсульте (№ 000425 от 11.04.2022 г. Выдано ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан») (соавт. Мурадов А.М., Рофиева Х.Ш., Шумилина О.В.);

2. Способ объективизации тяжести состояния и прогнозирования исхода у больных сочетанном острым инфаркте миокарда и ишемическим инсульте (№000429 от 11.04.2021 г. Выдано ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан») (соавт. Мурадов А.М., Рофиева Х.Ш., Эмомзода И.Х.);

3. Способ объективизации тяжести кардио-ренального синдрома I типа у больных острым инфарктом миокарда (№ 000405 от 26.11.2021г. Выдано ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан») (соавт. Мурадов А.М., Комилов Т.Т., Рофиева Х.Ш.);

4. Способ определения тяжести и прогнозирования исхода острого почечного повреждения у больных острым инфарктом миокарда (№ 000401 от 26.11.2021 г. Выдано ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан») (соавт. Мурадов А.М., Комилов Т.Т., Рофиева Х.Ш.).

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты и выводы диссертации могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов, осуществляющих подготовку студентов, повышение квалификации дипломированных специалистов, курсантов, интернов, ординаторов, обучающихся на циклах первичной специализации и усовершенствования на профильных кафедрах, а также могут быть использованы в работе врачей общей практики, в отделениях реанимации и интенсивной терапии учреждения здравоохранения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации Х.Т. Файзуллоева, определяется грамотным дизайном научной работы, использованием методов современной медицинской статистики при анализе данных, применением высокоэффективных методов исследования. Работа проведена на достаточном клиническом материале, обследовано 420 человек, использовался ретроспективный и проспективный анализ результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования. Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными по теме диссертации.

Идея базируется на анализе современных данных о патогенезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта и при их сочетании. Используются авторские данные в сравнении с опубликованными в литературе данными по рассматриваемой тематике. Установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным. В научной работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением пакета прикладных компьютерных программ. Достаточный объем выборки, использование современных методов

исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, четыре главы с результатами собственных исследований), обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для практического использования и списка литературы. Текст диссертации изложен на 446 страницах, иллюстрирован 7 рисунками и 75 таблицами. Список литературы состоит из 370 источников, в том числе 154 на русском и 216 на иностранных языках.

Во **введении** автор излагает актуальность проблемы, обоснование цели и задачи исследования.

В **обзоре литературы (глава I)** автор достаточно полно освещает основные современные аспекты этиологии, факторы риска и патогенетические механизмы, приводящие к сочетанному развитию инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Диагностика и лечение ишемического инсульта основывается на разработанных «Рекомендации Европейской «инсульт-инициативы» по лечению инсульта», «Руководство для раннего лечения больных ишемическим инсультом» (утвержденного Инсульт-Ассоциацией США) и Национальной Ассоциацией по борьбе с инсультом в Российской Федерации, а также клинических рекомендаций, утвержденным Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. До сих пор не разработаны рекомендации по диагностике и лечению больных инфарктом миокарда в сочетании с ишемическим инсультом. Вследствие чего применяется стандартные клинические рекомендации по лечению инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

В **главе II** представлена общая характеристика ретроспективно обследованных больных, объем и методы исследований.

Исходя из целей и задач исследования при поступлении больных в клинику наряду с общеклиническими исследованиями (жалобы, анамнез жизни и заболевания, этиопатогенетический фон, лечебные мероприятия на догоспитальном этапе и др.) проводились лабораторные и инструментальные методы исследования. Проведены совместные консилиумы кардиолога, невропатолога, реаниматолога, окулиста, терапевта для объективного определения топики, размеров поражения миокарда и ЦНС, степени тяжести течения ИМ, ОНМК и их сочетания и другие критерии. Для определения степени тяжести и прогнозирования в ОРИТ использовались балльные шкалы: APACHE II, а при развитии полиорганной недостаточности MODS или SOFA (шкала полиорганной дисфункции). Статистическая обработка материала проводилась на программе IBM SPSS Statistic 1.0.0.1298 по стандартным методикам вычислений показателей описательной статистики, дисперсионного анализа.

**Глава 3** посвящена оценке функционального состояния сердца, центрального, легочного кровообращения, структурно-геометрических изменений у больных инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и их сочетании при поступлении. Автор отмечает, что у пациентов ИМ, ИИ и особенно при их сочетании, фактически используются одинаковые подходы в диагностике, мониторинге основных жизненно важных показателей с учетом особенностей патологии, так как в основе патогенетических нарушениях лежат практически одинаковые факторы риска, наличие коморбидности приводящих к развитию острых дисфункций сердца и головного мозга или непосредственно их сочетанию.

Исследования, проведенные при поступлении пациентов в клинику, показали, что у больных ИМ, ИИ и ИМ+ИИ наличие легкой или умеренной ЛГ во всех группах и подгруппах больных привели к повышению показателей СДЛА, СрДЛА, АТ/ЕТ. Однако при неблагоприятном исходе у этих категорий пациентов выявлялась выраженная ЛГ, сопровождавшаяся застоем по малому кругу кровообращения вплоть до развития отека лёгких, лево и правожелудочковой недостаточности сердца. Кроме того, наличие систолической и диастолической дисфункции и ремоделирование ЛЖ зависящих от тяжести патологии и особенно

при их сочетании, напрямую повлияло на функциональное состояние центрального и легочного кровообращения. Необходимо также следует отметить, что тяжелые рестриктивные формы ДДПЖ III типа значительно возрастают с утяжелением основной патологии во всех трех группах, но при ИМ он встречается в 13,0%; при ИИ в 3,3%, зато при сочетании ИМ+ИИ в 20,0% случаях соответственно, что указывает на тяжесть течения при наличии острого инфаркта миокарда и особенно в сочетании с ОНМК, влияя на неблагоприятный прогноз и необходимость целенаправленной терапии у этих категорий больных.

**Глава 4** диссертационной работы посвящена результатам исследования спектрального анализа и фрактальной оценки вариации кардиоинтервала у больных инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и их сочетании при поступлении.

Анализ полученных данных по показателю индекса вегетативного баланса у больных ИМ, ИИ и ИМ+ИИ показал наличие характерных признаков повышения данного показателя как в зависимости от тяжести состояния, так и от этиологического фактора, что указывает на явное преобладание симпатической активности у этой категории больных.

Исходя из полученных данных автором доказано, что у больных ИМ, ИИ и их сочетании применяя методы оценки спектрального и фрактального анализа кардиоинтервала возможно прогнозирование рисков и неблагоприятного исхода не только по показателям устойчивости  $\sigma_{RR}$  и  $\beta$ , но расчета ИВБ, оценке спектра  $\Delta f_{\text{фунч}}$  как фактора экстракардиальной регуляции ВСР, баланса интеграций системных связей коры больших полушарий, продолговатый мозг, гипоталамо-гипофизарного комплекса и лимбической системы.

**В Главе 5** автором оценены показатели гомеостаза и кислородно-транспортной функции крови в различных бассейнах сосудистого русла и влияние на них метаболических функций легких у больных инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и их сочетании при поступлении.

У больных ИМ, ИИ и их сочетании развитие основной патологии, осложнения и летальность, непосредственно связаны с нарушением и дисбалансом всех звеньев



системы гемостаза, различными вариантами коагулопатии и ДВС синдрома, а также реологическим сдвигом. По мнению автора, эти нарушения происходят на фоне того, что легкие являются одним из важных органов в регуляции системы гемостаза и реологии, что обусловлено функционированием ГФЛ и РФЛ которые непосредственно синтезируют факторы коагуляции (тромбопластин, факторы VII, VIII), антикоагулянты (гепарин, АТIII и др.), активаторы процессов фибринолиза при которых пламиноген превращается протеолитический фермент плазмин, а также механизмами по нормализации потенциала клеток крови приводящие к улучшению суспензионной стабильности и снижению вязкости притекающей к легким крови.

Необходимо отметить, что у больных при сочетанных повреждениях ИМ+ИИ процессы нарушения эндотелиальной дисфункции, дисбаланса регулирующих механизмов и глубокие нарушения гомеостаза (гемостаза, реологии, электролитов, КОС, ПОЛ и др.) протекают более выражено, в следствии чего отмечается более высокая летальность по сравнению с относительно изолированным ИМ или ИИ.

**В Главе 6** представлены общие принципы и особенности комплексной интенсивной терапии больных инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и их сочетании.

У больных с ИМ в сочетании ИИ были применены стандартные клинические рекомендации по лечению инфаркта миокарда и ишемического инсульта. С учётом нарушения респираторных и метаболических функции легких автором была разработана применение ультразвукового ингаляции аргинина и гепарина. В связи с этим в КИТ больным ИМ, ИИ и при их сочетании, кроме препаратов, представленных в рекомендациях и регионарных стандартах схем лечения, включаются корректоры эндотелиальной дисфункции, метаболических и респираторных функций легких, антиоксиданты, мембраностабилизаторы и эфферентная терапия.

Поэтому на основании полученных данных исследований для лечения ИМ, ИИ и при их сочетании, а также коррекции нарушений МФЛ, эндотелиальной дисфункции, ЛГ и нарушений кровообращения в программу КИТ был включен L-

аргинин, которого вводили внутривенно капельно 1-2 раза в сутки по 4-6 г (20-30 мл), разведенном в 100-150 мл 5-10% глюкозы, со скоростью 60-70 капель в минуту в течение 7 дней с последующим пероральным приемом в дозе 4 г/сут в течение 2 – 3 нед., на фоне стандартизированной диеты с пониженным содержанием азота в дополнение к стандартной терапии. L-аргинин способствует увеличению продукции NO, вазодилатации и улучшению кровообращения, стабилизирует клеточные мембраны альвеолоцитов, повышает антиоксидантную защиту, уменьшает венозное сопротивление в легочной микроциркуляции и уменьшает гипоксию.

Таким образом, с целью профилактики и коррекции эндотелиальной дисфункции легочных сосудов, вазодилатации при ЛГ, для местного антиоксидантного, мембраностабилизирующего и антигипоксического эффекта, стимулирования образования энергии, улучшения микроциркуляции и метаболизма в эндотелии легких в программе КИТ, кроме внутривенного введения аргинина, дополнительно использовали ультразвуковое распыление аргинина на аэрозольных частичках размером не превышающих 5-10 мкм, 2 раза в сутки в промежутках «терапевтического окна» после ингаляции гепарина по вышеуказанной методике.

Результаты работы детально проанализированы, достаточно документированы и проиллюстрированы.

**В Заключение** выводы конкретны, взаимосвязаны, полностью обоснованы и логически вытекают из полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Совместно с научным консультантом определены основная идея, проектирование этапов научной работы, цель, задачи и дизайн исследования. Автором лично проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, осуществлен набор клинического материала, систематизированы и обобщены результаты метаболических функций легких и динамического анализа параметров гомеостаза в ВВК, СВК и ОАК, общей и регионарной гемодинамики, проведена статистическая обработка полученных данных, написание и оформление рукописи диссертации. Основные положения

диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях как лично автором, так и в соавторстве.

Полученные в результате исследования клинические данные могут послужить перспективой для дальнейшего более глубокого изучения патофизиологических сдвигов, оптимизации диагностических, профилактических и лечебных мероприятий по развитию осложнений и летальности, а также дополнительного включения в протокольную терапию препаратов патогенетического воздействия.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат написан в соответствии с предъявляемыми требованиями Высшей аттестационной комиссии при Президенте РТ, является кратким отражением диссертации, оформлен правильно. Структура автореферата соответствует диссертационной работе. Автор в полной мере раскрыл актуальность, научную и практическую значимость проведенного научного исследования. Автореферат содержит достаточное количество иллюстрационного материала, который наглядно демонстрирует и в полной мере отражает полученные результаты. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 34 научные статьи, из них 19 (7 в моноавторстве) в изданиях, включенных в перечень ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Разработано 4 рационализаторских предложения, материалы диссертации представлены на 5 научно-практических конференций с международным и региональным участием. Результаты исследования полностью отражены в опубликованных работах.



Эксперт: доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Алексей Арнольдович Астахов

Секретарь заседания, кандидат медицинских наук

Вадим Викторович Генкель

