

## ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктора медичних наук, професора Гриценко Сергія Миколайовича на дисертацію Хижняка Кирила Анатолійовича «Оптимізація анестезіологічного забезпечення у хворих з хірургічним лікуванням патології аорти», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія до спеціалізованої Вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**1. Актуальність теми.** На підставі сучасних даних аневризматичне розширення аорти розглядається в залежності від механізму виникнення, локалізації, поширення. В залежності від його типу та місця різною є і тактика анестезіологічного забезпечення під час хірургічного втручання (Гриценко С. М., 2016). Частими післяопераційними ускладненнями у таких пацієнтів є неврологічні розлади, такі як інсульт, транзиторні ішемічні атаки (Черній В. І., 2018). При цьому вагомою причиною виникнення когнітивних порушень у післяопераційному періоді є використання апарату штучного кровообігу, відсутність якого унеможлиблює виконання операцій на висхідній та дузі аорти (Крутько Є. М., 2017). В даний час на перший план виходять менш виражені церебральні порушення, які проявляються, в першу чергу, змінами вищих психічних (когнітивних) функцій. Внаслідок значної кількості неврологічних ускладнень при все зростаючому об'ємі хірургічних втручань важлива своєчасна оцінка неврологічного статусу і лікування виявлених ускладнень у хворих після операцій на серці (Кобеляцький Ю. Ю., 2018).

З метою зменшення частоти і тяжкості церебральних ускладнень після кардіохірургічних операцій, а також розширення діапазону показань до них, в останні роки посилено розробляється напрямок захисту мозку від ішемії (Лоскутов О. А., 2017). Все вищезазначене підкреслює актуальність теми дисертаційної роботи Хижняка Кирила Анатолійовича.

Отже робота Хижняка Кирила Анатолійовича, яка присвячена інтенсивній терапії в периопераційному періоді у хворих з хірургічною патологією аорти, оперативне втручання яким проводиться з використанням апарату штучного кровообігу, відповідає найновітнішим тенденціям сучасної наукової думки.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування хворих з хірургічною патологією аорти шляхом розробки методів профілактики церебральних ускладнень під час проведення анестезії та інтенсивної терапії у периопераційному періоді.

**2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № державної реєстрації 0116U005232 (2016 - 2018).

**3. Наукова новизна отриманих результатів.** На підставі вивчення клінічного матеріалу та статистичної обробки даних комплексного клініко-лабораторного



дослідження у хворих з хірургічною патологією аорти доповнені наукові дані про особливості функціональних змін еритроцитів в умовах гематологічного стресу під час проведення штучного кровообігу, насамперед зниження їх кількості більш ніж на 30% від вихідного рівня через 12 годин після оперативного втручання, що є підставою для призначення попередників аденозинтрифосфату з метою корекції енергетичних порушень. Отримані нові відомості про взаємозв'язки між ступенем функціональних змін еритроцитів під час проведення оперативного втручання у хворих з хірургічною патологією аорти з використанням штучного кровообігу і рівнем нейроспецифічних білків в крові. Вперше було встановлено підвищення цифр основного білка мієліну в крові на 8-10%, нейроспецифічної енолази на 25%, кальційзв'язуючого білка S-100 на 22% і загального людського мозкового антигену на 8-10% на 3 день після операції.

Доповнено наукові дані, що показник гемолітичної стійкості еритроцитів, що залежить від стану еластичності їх мембран, є найвпливовішим фактором оцінки стану хворого з хірургічною патологією аорти, якому проводиться оперативне втручання з використанням штучного кровообігу - цифри вільного гемоглобіну при застосуванні стандартного протоколу периопераційної інтенсивної терапії через 12 годин після операції вірогідно ( $p < 0,05\%$ ) збільшуються в 4 рази. Отримані нові відомості щодо виникнення змін у хворих з хірургічною патологією аорти під час проведення оперативного втручання, що пов'язані з порушенням функціональних властивостей мембрани еритроциту, а саме вірогідне ( $p < 0,05\%$ ) підвищення рівня фосфору в крові безпосередньо після перфузії в 5 разів. Вперше визначений вірогідний ( $p < 0,05\%$ ) зв'язок між підвищенням рівня фосфору в крові та змінами когнітивних можливостей у післяопераційному періоді у хворих з хірургічною патологією аорти. Вперше запропоновано застосування розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату під час проведення анестезіологічного забезпечення з використанням апарату штучного кровообігу у хворих з хірургічною патологією аорти, що дозволило вірогідно ( $p < 0,05\%$ ) зменшити кількість і виразність показників післяопераційної когнітивної дисфункції за такими тестами, як коротка шкала оцінки психічного статусу - MMSE тест 5 слів Лурія, шкала Доскіна, таблиця Анфімова.

**4. Теоретичне значення результатів дослідження.** Дисертаційна робота Хижняка К. А. поглиблює уявлення про значення впливу штучного кровообігу під час оперативних втручань у хворих з хірургічною патологією аорти на когнітивні можливості пацієнтів у післяопераційному періоді, насамперед на інтегративну функцію вищої нервової діяльності, короткострокову пам'ять, емоційну сферу, стійкість уваги. Сформульовані висновки обґрунтовані теоретичним аналізом фактичного матеріалу на основі детального обстеження та порівняння результатів лікування в групах хворих і мають значуще теоретичне значення.

**5. Практичне значення отриманих результатів.** В результаті проведеного дослідження обрані найбільш показові точки контролю функціональних змін, що виникають в периопераційному періоді у хворих з хірургічною патологією аорти, а саме 12 годин після перфузії, 3-я та 7-а доба лікування, що дало можливість



детально проаналізувати і визначити найбільш патогенетичне обумовлені фактори, що впливають на когнітивні можливості у післяопераційному періоді.

Впровадження до основного протоколу інтенсивної терапії у хворих з хірургічною патологією аорти відповідно до визначених змін рівня фосфатів в крові та функціонального стану еритроцитів розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельне із швидкістю 10 мл за хвилину безпосередньо перед початком перфузії і на 30-й хвилині штучного кровообігу по 5 г у розведенні 50 мл розчинника дозволяє зменшити виразність когнітивних розладів на 50%. На основі результатів дослідження отримано 1 патент України на корисну модель №132135. Результати дослідження впроваджено до клінічної практики ДУ «Інститут загальної і невідкладної хірургії НАМН України», м. Харків, ДУС КЛ «Феофанія», м. Київ, Черкаського обласного кардіохірургічного центру, м. Черкаси, Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, м. Київ, Інституту серця МОЗ України, м Київ.

**6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, 6 з них у фахових наукових виданнях. Отримано 1 патент України на корисну модель «Спосіб профілактики післяопераційної когнітивної дисфункції», №132135.

Автореферат дисертації повністю відображає основний зміст проведеного дисертаційного дослідження.

**7. Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Хижняка К.А. виконана на достатньому клінічному матеріалі (118 з хірургічною патологією аорти). У роботі застосовані сучасні клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження. Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації цілком обґрунтовані та достовірні, впливають із змісту роботи, мають теоретичне та практичне значення. Дисертаційна робота має традиційну структуру, оформлена згідно діючим вимогам, викладена на 179 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 20 таблицями та 20 рисунками. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, 2 додатків. Бібліографія включає 159 джерел - 80 кирилицею, 79 латиницею.

У вступі автор обґрунтував актуальність обраної теми дослідження та висвітлив не вирішені питання, визначив мету і завдання дослідження відповідно до предмету та об'єкту дослідження, розкрив методи дослідження, наукову новизну отриманих результатів, показав особистий внесок здобувача, апробацію матеріалів дисертації.

**1 розділ.** Розділ присвячений огляду літератури, в якому розкрито сучасний стан проблеми післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих з хірургічною патологією аорти та напрямки профілактики функцій вищої нервової діяльності. Ретельно висвітлені патофізіологічні зміни, що виникають у системі еритроциту та у імунній відповіді на гіпоксію під час штучного, обґрунтовані точки контролю



провідних функціональних показників організму виходячи з особливостей патогенезу, на підставі яких визначене напрямок дисертаційного дослідження.

**2 розділ.** У другому розділі описано матеріали та методи дослідження, надана загальна характеристика роботи, викладено особливості проведеного дослідження, характеристика пацієнтів, клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження. Проводився розподіл пацієнтів на групи у залежності від способу профілактики післяопераційної когнітивної дисфункції в комплексі інтенсивної терапії. Лікування та обстеження хворих проводили на базі відділення хірургічного лікування патології аорти Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України в період 2015 - 2018 роки. У дисертації наведено значний фактичний матеріал, який дозволяє зробити цілком достовірні висновки. Обсяг клінічного матеріалу достатній для одержання статистично-доказових результатів.

**3 розділ.** У розділі наведено результати аналізу периопераційного стану пацієнтів з хірургічною патологією аорти на підставі порівняння загальних функціональних показників організму. Викладені особливості діагностичного етапу перед операцією, насамперед оцінка стану хворих за шкалою EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), фіксація глибини анестезії за показниками BIS-індексу під час операції, контроль парціального тиску кисню в змішаній венозній крові, рН крові, цифр середнього артеріального тиску, рівня лактату, глюкози та фосфору в крові на всіх етапах оперативного втручання, визначення тяжкості стану пацієнтів за методом Тарасова Д. Г. (2017).

Доведено, що додаткові до інтенсивної терапії розчин меглюміну натрію сукцинату і розчин D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату не роблять значущого впливу на провідні функціональні характеристики загального стану пацієнтів, а реалізують свої механізми дії виключно стосовно взаємодії гіпоксії і макроорганізму хворого.

**4 розділ.** Приведено динаміку маркерів автоімунної відповіді організму на маркери порушення нервової системи як реакцію хворих на проведене оперативне втручання з використанням штучного кровообігу. Викладено зміни нейроспецифічних аутоантитіл – основного білка мієліну, кальційзв'язуючого білка S-100, нейроспецифічної енолази, загального людського мозкового антигену - протягом всього періоду дослідження. Встановлено, що сам по собі факт анестезіологічного забезпечення з використанням штучного негативно впливає на стан головного мозку в цілому. Зміни досліджуваних аутоантитіл, які відповідають за різні гістолого-функціональні структури головного мозку, пояснюються загальною реакцією організму на фізичні умови штучного кровообігу.

**5 розділ.** Розділ присвячено дослідженню динаміки маркерів функціонального стану еритроцитів як реакції хворих з хірургічною патологією аорти на проведене оперативне втручання з використанням штучного кровообігу. Висвітлені показники гемореології, морфометричних і функціональних властивостей еритроцитів. Встановлено, що сам по собі факт анестезіологічного забезпечення з використанням штучного кровообігу негативно впливає на рівень



гемоглобіну, цифри гематокриту, кількість еритроцитів, концентрацію вільного гемоглобіну в крові, а також на стан еритроцитарних індексів. При цьому показник гемолітичної стійкості еритроцитів, що залежить від стану еластичності їх мембран, визначений найвпливовішим фактором оцінки стану хворого в післяопераційному періоді, що дає вектор на призначення під час проведення оперативного втручання додаткових фармакологічних речовин, які б чинили позитивний вплив саме на цей показник.

**6 розділ.** Представлено оцінку динаміки результатів нейропсихологічного тестування як реакції хворих з хірургічною патологією аорти на проведене оперативне втручання з використанням штучного кровообігу. Встановлено, що сам по собі факт анестезіологічного забезпечення з використанням штучного кровообігу негативно впливає на когнітивні здібності організму. При цьому визначено, що післяопераційні когнітивні розлади є найвпливовішим фактором оцінки стану хворого в післяопераційному періоді, і це дає вектор на призначення під час проведення оперативного втручання додаткових фармакологічних речовин, які б чинили позитивний вплив саме на цей показник.

**7 розділ.** У цьому розділі проаналізовано взаємозв'язок між розвитком післяопераційних когнітивних розладів і станом провідних функціональних показників організму. Розроблені алгоритми інтенсивної терапії, визначені сила і напрямок зв'язків між порушеннями вищої нервової діяльності і цифрами всіх діагностичних маркерів, зміни яких були вірогідними під час дослідження. Доведено, що у хворих з хірургічною патологією аорти під час проведення у них оперативного втручання виникає деформаційний стрес, який викликає вивільнення вільного гемоглобіну з еритроцитів в результаті порушення їх резистентності у відповідь на перелік негативних факторів під час штучного кровообігу. Саме гіпофосфатемія і як її наслідок дефіцит аденозинтрифосфату і креатинфосфату в клітинах у зв'язку зі зниженням у них рівня фосфату сприяє шкідливим наслідками очікуваного періоду ішемії з наступною реперфузією у пацієнтів після штучного кровообігу. Враховуючи місце в метаболічному колі D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату, за результатами проведеного дослідження, саме він сприяє підвищенню стійкості еритроцитів до гемолізу, і зменшенню рівня виразності післяопераційної когнітивної дисфункції.

**Висновки та практичні рекомендації** відповідають меті та поставленим у роботі завданням. У тексті висновків обґрунтовано і доведено вирішення наукового завдання. Практичні рекомендації містять конкретну інформацію про використання пропонованого автором підходу до проведення інтенсивної терапії у хворих з хірургічною патологією аорти під час проведення оперативного втручання з використанням апарату штучного кровообігу.

**Автореферат** оформлений згідно вимогам ДАК МОН України і відповідає змісту дисертації.

**8. Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.** У тексті дисертації наведені малюнки і таблиці, які в деяких випадках повторюють один одного. Робота містить багато скорочень, що ускладнюють інтерпретацію наведених у таблицях і в тексті результатів.



Зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні описки. Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значимість.

Запитання і положення, що вимагають пояснення автора:

1. Який вид анестезії найбільш суттєво зменшує енергоструктурні ураження?
2. Яким чином визначались маса клітин тіла, в залежності від патології, віку та маси тіла досліджуваних?
3. Гострий панкреатит був виявлений у 8% досліджуваних хворих, як це відповідає парадигмі, що гострий панкреатит не є хірургічною патологією?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота асистента кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету Хижняка К.А на тему «Оптимізація анестезіологічного забезпечення у хворих з хірургічним лікуванням патології аорти» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу, яка має істотне значення для периопераційної медицини – поліпшення результатів лікування пацієнтів з патологією висхідного відділу аорти, що потребують хірургічного лікування, шляхом удосконалення методики захисту головного мозку. Обґрунтовано доцільність периопераційного призначення енергетичного субстрату з метою подальшого церебропротекторного впливу. Актуальність теми, обсяг та високий науково-методичний рівень дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх в практику дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Хижняка К. А. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 анестезіологія та інтенсивна терапія.

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти

МОЗ України»,

доктор медичних наук, професор

Відгук надійшов до спеціалізованої  
Вченої ради Д 64.600.02  
при Харківському національному  
медичному університеті МОЗ України»  
Вчений секретар спеціалізованої  
Вченої ради Д 64.600.02  
кандидат медичних наук,  
доцент



*Гриценко С.М.*

Гриценко С.М. Начальник відділу кадрів

"ЗМАПО МОЗ України"

20\_\_ р.

*Гриценко С.М.*

Гриценко С.М.

« 14 » 11 2019 р.

Т. Г. Хмиз