

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**на дисертаційну роботу Хартановича Максима Володимировича
“Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострим
коронарним синдромом під час операцій аортокоронарного
шунтування”, подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 у
Харківському національному медичному університеті МОЗ
України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за фахом 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія**

Актуальність теми

Захворювання системи кровообігу беззмінно посідають перше місце серед причин смерті дорослих у розвинених країнах уже протягом тривалого часу. Серед цих захворювань одне з провідних місць належить ішемічній хвороби серця (ІХС). Особливістю ІХС є фазовий характер її перебігу: періоди стабільного стану змінюються періодами загострення, які можуть проявлятися у вигляді інфаркту міокарда чи нестабільної стенокардії. Оскільки патогенетичні механізми обох видів загострення ІХС єдині, клінічні прояви подібні і вимагають термінових та однакових лікувальних заходів, всі варіанти загострення ІХС були об'єднані в поняття гострого коронарного синдрому (ГКС). ГКС призводить до розвитку гострої серцевої недостатності аж до кардіогенного шоку у значній частині (до 28 %) пацієнтів.

Загальновідомо, що найбільш ефективним методом лікування ГКС є хірургічний, і чим раніше розпочато хірургічне втручання, тим сприятливіше прогност. У низки пацієнтів реваскуляризація міокарда можлива тільки шляхом аортокоронарного шунтування (АКШ), що вимагає штучного кровообігу (ШК). Необхідність проведення ШК представляє серйозну проблему, оскільки кардіоплегічна зупинка серця посилює падіння скорочувальної здатності міокарда, в результаті чого після припинення ШК відновити діяльність міокарда в ряді випадків виявляється досить складно. Традиційно застосовувані для відновлення скоротливої здатності міокарда β_1 -адреноміметики мають ряд недоліків, одним з яких є підвищення потреби в кисні міокарда на тлі порушеного кровопостачання в ньому. Природно, що при таких умовах дуже привабливо використовувати препарати, що підвищують насосну функцію серця без підвищення потреби міокарда в енергії. До таких препаратів відноситься кальцієвий сенситизатор левосимендан, ефекти якого

щодо підвищення скоротливої здатності міокарда добре вивчені (Landoni G., et al., 2017; Shang G., et al., 2017), однак його вплив на показники гемодинаміки та кисневого бюджету у випадках ургентного АКШ досконально не вивчалася, чим і обумовлена актуальність обраної автором теми дисертаційної роботи.

Дисертація Хартановича Максима Володимировича виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді» (№ держреєстрації 0116U005232).

Наукова новизна отриманих результатів

Вивчення клінічного матеріалу та статистична обробка даних клініко-інструментального та лабораторного дослідження у хворих з ГКС, яким виконана ургентна АКШ, дозволило показати, що насосна функція міокарда у даної категорії хворих початково знижена. Запропонована нова методологія оцінки патогенетичних факторів розвитку серцевої недостатності, заснована на визначенні рівня маркерів пошкодження міокарда (МПМ) та показників кисневого бюджету.

Отримані нові відомості про взаємозв'язки рівня МПМ, показників гемодинаміки та кисневого бюджету у хворих з ГКС при виконанні ургентної АКШ, вперше доведено прогностичне значення таких МПМ, як тропонин I, NT-proBNP і КФК МВ відносно швидкості відновлення скоротливої здатності міокарда.

Удосконалено комплекс інтенсивної терапії, спрямований на корекцію ранніх порушень кровообігу і транспорту кисню у даної категорії хворих.

Вперше узагальнено досвід застосування кальцієвого сенситизатора левосимендана при ургентній АКШ у хворих з ГКС і доведено доцільність його використання, яка дозволяє прискорити відновлення скоротливої здатності міокарда, що покращує показники гемодинаміки та кисневого бюджету в ранньому післяопераційному періоді.

Практичне значення дисертаційної роботи

В результаті проведеного дослідження запропонована ефективна тактика анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії при виконанні ургентного АКШ у хворих з ГКС (Патент на корисну модель України).

Отримані результати дослідження використовуються в роботі відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДУ «Інститут серця МОЗ України», ДУ

«Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН», КУ «Одеська обласна клінічна лікарня», ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», КУ «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського».

Матеріали дослідження та отримані результати дисертації в повному обсязі представлені на конгресах, наукових конференціях регіонального та національного рівнів – обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Нове в анестезіології та інтенсивній терапії» (Харків, 2016 р.), Дев'ятому Британсько-Українському Симпозіумі (Київ, 2017 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні напрямки розвитку в анестезіології та інтенсивній терапії» (Полтава, 2017 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Chernivtsi International Medical Conference (CIMEC) 2017'2» (Чернівці, 2017 р.), міжнародній науковій конференції «SCIENCE AND LIFE» (Карлові Вари – Київ, 2017 р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2018 р.).

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів висновків, практичних рекомендацій, додатків, ілюстрована 36 рисунками та 16 таблицями. Список використаної літератури містить 162 джерела, з них 11 – кирилицею та 150 – латиницею, і займає 18 сторінок.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Автором використовувались сучасні методи дослідження комплексу показників, включаючи клінічні, лабораторні та інструментальні методи, при ургентному АКШ у 85 пацієнтів з ГКС, що дало змогу покращити результати лікування даної категорії хворих завдяки прискоренню відновлення скоротливої здатності міокарду за допомогою кальцієвого сенситизатора левосимендану і, отже, покращенню показників гемодинаміки та кисневого бюджету.

Результати дослідження оброблено за допомогою визнаних методів сучасної математичної статистики. Для визначення достовірності відмінності результатів перевіряли вибірки на нормальність розподілу. Для порівняльної оцінки показників використано методи математичної статистики параметричні і непараметричні.

Наявність достовірних відмін констатували при значенні вірогідності збігу подій (результатів) $p < 0,05$. Усі математичні операції і графічні побудови проведені з використанням програмних пакетів «Microsoft Office XP»: «Microsoft XP Home» і «Microsoft Excel XP» (номери ліцензій: 00049 153 409 442 та 74017 640 0000106 57664 відповідно).

Усі положення та висновки дисертації – чітко аргументовані, логічно впливають із результатів проведених досліджень.

Оцінка змісту та оформлення дисертації

У вступі автор формулює актуальність і мету роботи, ставить основні завдання дослідження.

Перший розділ «Особливості анестезіологічного забезпечення операції АКШ у пацієнтів з гострим коронарним синдромом» містить огляд літератури, де наведені основні наукові положення відповідно літературним даним з питань визначення поняття ГКС, його етіології та патогенезу, надані характеристики насосної та ендокринної функцій серця, описані сучасні підходи до лікування пацієнтів з ГКС та вплив оперативного втручання на стан серця, методи його захисту під час операції, особлива увага приділена підтримці скоротливої здатності міокарда.

У другому розділі «Характеристика передопераційних показників гемодинаміки, маркерів пошкодження міокарда, кисневого бюджету у пацієнтів з гострим коронарним синдромом» наведена клінічна характеристика 85 хворих з ГКС, яким було виконано АКШ, та описані клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження пацієнтів.

Автором описані принципи розподілу 85 пацієнтів, які відповідали критеріям включення в дослідження, розподілення на групи згідно з запропонованими схемами інтенсивної терапії.

Залежно від протоколу анестезії та інтенсивної терапії хворих розподілено на 2 групи, порівнянні за статтю, віком, антропометричними даними, обсягом і тривалістю оперативного втручання.

1 група ($n = 40$) – хворі, яким анестезія та інтенсивна терапія проводилася за методикою, прийнятою у ДУ «Інститут серця МОЗ України».

2 група ($n = 45$) – хворі, яким до комплексу лікування, застосованого у хворих 1 групи, додавався кальцієвий сенситизатор левосимендан.

Стан внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки оцінювався за допомогою таких показників, як кінцевий діастолічний та систолічний (КДО, КСО),

ударний (УО) об'єми, серцевий викид (СВ) та відповідні до них індекси (КДІ, КСІ, УІ, СІ), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка. Також досліджено рівні маркерів пошкодження міокарда (МПМ). Вивчено стан кисневого бюджету за такими показниками, як парціальна напруга кисню в крові (pO_2), насичення киснем гемоглобіну (SO_2), транспорт кисню (TO_2), споживання кисню (VO_2) та коефіцієнт екстракції кисню тканинами (EO_2). Фіксувалася потрібна для підтримки кровообігу доза β_1 -адреноміметика добутаміну. Вище перераховані показники досліджувалися на 4 етапах: перед втручанням, закінчення штучного кровообігу, переведення в ВІТ та переведення з ВІТ.

Використовувалися сучасні методи статистичного аналізу результатів.

У третьому розділі «Характеристика передопераційних показників гемодинаміки, маркерів пошкодження міокарда, кисневого бюджету у пацієнтів з гострим коронарним синдромом» проведено порівняльні дослідження стану гемодинаміки та кисневого бюджету й рівнів МПМ при надходженні хворих до стаціонару, визначені зв'язки між дослідженими показниками, що дало змогу виявити прогностичне значення рівнів МПМ щодо швидкості прискорення відновлення скоротливої здатності міокарду. Доведено, що ГКС супроводжується зниженням насосної функції серця.

У четвертому розділі «Результати використання традиційної схеми анестезіологічного забезпечення операцій АКШ» вивчено перебіг анестезії та раннього післяопераційного періоду при застосуванні стандартної методики, прийнятої у ДУ «Інститут серця МОЗ України». Показано, що ця методика є ефективною, але вимагає значних доз добутаміну, який підвищує потребу міокарда в кисні. При цьому тільки наприкінці дослідження показники гемодинаміки та кисневого бюджету повернулися до вихідного рівня у більшості пацієнтів, а показники кисневого бюджету нормалізувалися лише у 20 % хворих.

У п'ятому розділі «Результати використання модифікованої схеми анестезіологічного забезпечення операцій АКШ» доведено, що додавання левосимендану прискорює відновлення як гемодинамічних показників, так і показників кисневого бюджету, причому навіть зниження кисневої ємності крові у зв'язку з необхідністю гемодилуції не супроводжується зниженням транспорту кисню.

У шостому розділі «Оцінка ефективності левосимендану в схемі анестезіологічного забезпечення операцій АКШ у хворих на ГКС» проведено порівняльний аналіз перебігу анестезії та раннього післяопераційного періоду в групах обстежених хворих.

У сьомому розділі «Комплексна характеристика впливу левосимендану на перебіг періопераційної періоду хворих з ГКС після АКШ» проаналізовано дію левосимендану на всі досліджені показники й показано, що левосимендан при ургентному АКШ вже на етапі закінчення штучного кровообігу дозволяє відновити більшість показників гемодинаміки та кисневого бюджету на фоні зниження дози добутаміну майже втричі. Рівень МПМ знижується тільки наприкінці дослідження, внаслідок чого робиться висновок, що вплив левосимендану на стан міокарду не прямий, а опосередкований через покращення кровообігу в міокарді.

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів дослідження» відображені результати досліджень, що представлено в роботі і які свідчать про те, що ГКС викликає зниження насосної функції серця, яке підсилюється під час оперативного втручання. Це призводить й до зниження показників кисневого бюджету і супроводжується зростом рівнів МПМ. Відновлення стану кровообігу та кисневого бюджету вимагає значних доз добутаміну, який підвищує потребу міокарда в кисні. Додавання левосимендану дозволяє знизити дозу добутаміну майже втричі й прискорити відновлення скоротливої здатності міокарда та постачання тканинам кисню.

На основі аналізу отриманих наукових даних дисертанту вдалося зробити науково обґрунтовані доцільні висновки, які повністю відповідають поставленні меті та завданням роботи.

Наукові положення та практичні рекомендації автором об'єктивно аргументовані. Достовірність їх підтверджена сучасними методами статистичної обробки.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій у публікаціях

Результати дисертаційної роботи висвітлені в 10 опублікованих роботах, з яких 6 у фахових наукових виданнях (1 – без співавторів), отримано патент України на корисну модель, 3 тези доповідей на з'їздах і конференціях різного рівня.

Друковані праці відображують основні положення дисертаційної роботи. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Таким чином, слід вважати, що основні наукові положення роботи Хартановича Максима Володимировича є достовірними.

Хотілося б отримати відповіді на зауваження, що виникнули при вивченні матеріалів роботи:

1. Чи є необхідним використання такої великої кількості скорочень?
 2. Недосить докладно описані методи інтенсивної терапії як під час операції, так і у післяопераційному періоді.
 3. У роботі зустрічається деяка кількість технічних помилок, що вимагає детального перегляду тексту дисертації.
- Перераховані недоліки не ставять під сумнів наукову й практичну значимість роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. У яких хворих реваскуляризація міокарду можлива тільки за допомогою АКШ?
2. Чи вивчалось раніше ефективність левосимендану саме при ургентному АКШ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Хартановича Максима Володимировича «Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострим коронарним синдромом під час операцій аортокоронарного шунтування», виконана під керівництвом д.мед.н., професора Хижняка Анатолія Антоновича, є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке вирішує актуальне наукове-практичне завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії, а саме – покращення результатів хірургічного лікування гострого коронарного синдрому. Автором використані сучасні методики, які дозволили отримати науково обґрунтовані результати, на яких ґрунтуються висновки.

Таким чином, дисертаційна робота Хартановича Максима Володимировича «Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострим коронарним синдромом під час операцій аортокоронарного шунтування» за своєю актуальністю та науковою новизною, практичною цінністю, обґрунтованістю результатів, обсягом та науковим рівнем дослідження повністю відповідає сучасним вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук, регламентованими п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (Постанова Кабінету міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету

міністрів України № 656 від 18.08.2015 р.), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Офіційний опонент, завідувач кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ
«Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»

Гриценко С.М



СНОРУЧНИЙ ПІДПИС
ПІДТВЕРДЖУЮ

Гриценко С. М.

Начальник відділу кадрів
ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"

«___» _____ 20__ р.

Підпис *С.М. Гриценко*

Прізвище *Гриценко С.М.*