

## **Відзив офіційного опонента**

**доктор медичних наук, професора Кобеляцького Юрія Юрійовича,  
завідувача кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, ДЗ**

**«Дніпропетровська медична академія МОЗ України», на дисертаційну роботу  
Пилипенко Сергія Олександровича «Інтенсивна терапія порушень нейро-  
кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих з синдромом верхньої  
порожнистої вени», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.02 при  
Харківському національному медичному університеті МОЗ України на  
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія.**

**Актуальність теми.** Серед захворювань венозної системи особливе місце займає синдром верхньої порожньої вени (СВПВ). Тяжкі наслідки флебогемодинамічних порушень при даному синдром давно привертають увагу хірургів і морфологів. Синдром верхньої порожнистої вени (СВПВ) - невідкладний стан, що пов'язано з порушенням кровообігу в басейні верхньої порожньої вени і обумовлене наявністю регіонарної венозної гіпертензії верхньої половини тулуба. СВПВ призводить до розвитку хронічної гіпоперфузії мозку, тобто до тривалого недоотримання мозком основних метаболічних субстратів (кисню і глюкози), що доставляються потоком крові. При повільному прогресуванні дисфункції мозку, що розвивається у хворих з СВПВ, патологічні процеси розгортаються перш за все на рівні дрібних мозкових артерій. Для адекватної роботи мозку необхідний високий рівень кровопостачання, який в даній ситуації утруднений.

Пошук нових способів лікування при даному синдромі є актуальним, та цілком оправданим для подальшого лікування даної категорії хворих, котрий спрямований на сам перед на зниження післяопераційних ускладнень.

В сучасних літературних джерелах зустрічається досить мало методів ведення та лікування даного ускладнення, окрім хірургічних методів. Всі методи консервативного лікування спрямовані на симптоматичне лікування та усунення

причини виникнення даного синдрому.

От же робота Пилипенко Сергія Олександровича, яка присвячена інтенсивній терапії при даному синдромі, порушенням нейро-кардіо-гемодинаміки у онкохворих, оцінці порушень церебрального кровотоку, наданню адекватного аналізу, з подальшим покращення лікування та зниженню летальності відповідає найновітнішим тенденціям сучасної наукової думки.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени шляхом розробки та застосування алгоритму діагностики та інтенсивної терапії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», та є фрагментом наукової роботи за темою: «Розробка алгоритму індивідуалізації тактики інтенсивної терапії в онкохворих після мультиорганних операцій» (шифр - НАМН.05.17).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено, що більш ніж в 90% випадків, що призводять до синдрому верхньої порожнистої вени, виявляються злоякісні пухлини. На частку раку легень припадає 85%. Встановлено, що у більшості випадків це дрібноклітинний або дрібноклітинний рак легень. Летальність при СВПВ досягає 95 %.

Доповнено наукові дані, на підставі вивчення частоти і варіантів видів синдрому верхньої порожнистої вени, що при раку легень СВПВ зустрічається у 84% випадків, при лімфопроліферативних пухлинах- у 13%, при інших видах пухлин- у 4% випадків. Порушення нейро-кардіо-гемодинаміки виявляються в перші три доби після операції та на десяту добу після операції. В передопераційному періоді порушення з боку нейро-кардіо-гемодинаміки визначалися у 93% хворих з СВПВ.

Вперше встановлено, що порушення кардіо-гемодинаміки були найбільш значущими за такими показниками: серцевий індекс (зниження до 26-27 л/хв/м<sup>2</sup>); артеріальний тиск (АТ) систолічний становив  $86 \pm 2,5$  мм.рт.ст. ( $P \leq 0,05$ );

центральний венозний тиск (ЦВД)  $95 \pm 3,7$  мм.вд.ст. ( $P \leq 0,05$ ); хвилинний об'єм серця (ХОС)  $4,5 \pm 0,7$  мм, вд.ст. ( $P \leq 0,05$ ), що свідчить про перевантаження правих відділів серця, венозну гіпертензію. Ішемічні ушкодження мозку спостерігались у 71,4% хворих, що підтверджують отримані дані, НСЕ підвищуються в 1,5 рази, ферменти гліколізу- в 4,5 рази.

Розроблено новий алгоритм діагностики та інтенсивної терапії у онкологічних хворих з СВПВ, з порушеннями нейро-кардіо-гемодинаміки, а саме комбінація добутаміну 250 мг в дозі 15-18 мкг/кг/хв. та 1% розчину нітрогліцерину 30-34 мкг/хв., що вводяться паралельно за допомогою інфузоматів, що є ефективним способом інтенсивної терапії порушень гемодинаміки та нейропротекції, що забезпечує зниження ризику розвитку церебральних та кардіогемодинамічних в передопераційному та післяопераційному періодах на 65%, забезпечує зростання стабільності гемодинаміки в 2,4 рази, зменшення тяжкості стану за АРАСНЕ II на 5,7%. Розроблений алгоритм дозволив знизити перебування хворих в палаті інтенсивної терапії з  $19,8 \pm 3,2$  діб, до  $12,4 \pm 2,7$  діб. Покращення рівня свідомості за шкалою Глазго з  $6,7 \pm 0,5$  до  $12,5 \pm 0,7$  при раку легень, а при раку молочної залози - з  $8,9 \pm 0,7$  до  $14,3 \pm 0,5$  балів. Вперше обґрунтовано комплексне використання та впровадження алгоритму діагностики та інтенсивної терапії у хворих з СВПВ, яке дозволило знизити летальність в 1,4 рази ( $P \leq 0,05$ ); ішемічне ушкодження головного мозку- в 1,2 рази ( $P \leq 0,05$ ); зростання стабільності гемодинаміки- в 2,7 рази ( $P \leq 0,05$ ).

**Практичне значення отриманих результатів.** Використання у хворих з СВПВ диференційної діагностики з дрібноклітинним раком легені та ішемії мозку за допомогою нейрон специфічної ендолази (НСЕ) ( $N < 15$  мкг/л) та маркерів ферментів гліколізу (гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа - норма 12,25-13,15 нмоль/хв.л; ГАФД в еритроцитах - норма 5,16-5,27 нмоль/хв.л), дозволило підвищити ефективність діагностики ішемічного ураження головного мозку в 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) (Пат. на винахід 116078, Україна. Спосіб ранньої діагностики

хронічної ішемії головного мозку при синдромі верхньої порожнистої вени в онкологічних хворих).

Практичне використання розробленої схеми інтенсивної терапії, а саме добутамін 250 мг в/в зі швидкістю введення 15–18 мкг/кг/хв, та нітрогліцерин 1 % зі швидкістю 30–34 мкг/хв, що вводиться паралельно шприцевими насосами, одночасно, та забезпечує стабілізацію гемодинаміки та зниження ушкодження мозку в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) (Пат. на винахід 117728, Україна. Спосіб інтенсивної терапії церебральних та кардіогемодинамічних порушень при синдромі верхньої порожнистої вени).

Використання розробленого алгоритму діагностики та інтенсивної терапії доступно у будь-якій лікувальній установі, що надає допомогу онкохворим. Він дозволить знизити перебування хворих в палаті інтенсивної терапії з  $19,8 \pm 3,2$  діб до  $12,4 \pm 2,7$  діб. Покращити рівень свідомості за шкалою Глазго з  $6,7 \pm 0,5$  до  $12,5 \pm 0,7$  при раку легень, а при раку молочної залози- з  $8,9 \pm 0,7$  до  $14,3 \pm 0,5$  балів, що суттєво знижує витрати на лікування.

Теоретичні положення дисертації і практичні рекомендації з результатів досліджень впроваджені та використовуються в навчальному процесі і лікувальній практиці кафедри онкології ХНМУ, на базі ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва», відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва», відділення анестезіології та інтенсивної терапії ГУ «ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України», відділення анестезіології та інтенсивної терапії ХМКЛ ШМНД ім. А.І. Мещанінова, відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Робота заснована за результатами дослідження 60 онкохворих, що проходили лікування на базі хірургічного відділення, відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва» м. Харкова в період з 2017 по 2018 роки.

Усі хворі розділені на дві групи. В першу групу (основна) ввійшло 45

онкохворих з СВПВ, яка, в свою чергу, розподілена на дві підгрупи: 20 хворих без передопераційної підготовки та 25 хворих- з передопераційною підготовкою, а також було включено 15 онкохворих без СВПВ, а саме рак молочної залози.

При обстеженні хворих виконано дослідження на рівні НСЕ, та маркерів ферментів гліколізу (*гліцерин-3-фосфатдегідрогеназа; ГАФД еритроцитах*).

Тяжкість стану за шкалами АРАСНЕ-II, СПОД, ISS порівнювали види анестезіологічного забезпечення.

Комплексну оцінку даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей.

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05. У випадку множинних порівнянь застосовували поправку Бонфероні.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q).

Роботу виконано з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, міжнародних етичних норм у науці та стандартів біомедичних досліджень.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають встановленим задачам, логічно випливають з отриманих результатів, свідчать про досягнення мети дослідження. Достатня кількість літературних джерел свідчить про актуальність та важливість отриманих результатів.

**Публікації.** За матеріалами дослідження опубліковано 12 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях (з яких 1 одноосібно), 2 патента на винахід, а також 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій і з'їздів.

Автореферат відповідає змісту дисертації та відображує її основні положення.

**Характеристика роботи та її розділів.** Назва дисертації відповідає суті змісту; дисертація побудована та викладена традиційно.

Дисертація викладена українською мовою, в обсязі 138 сторінок, складається із вступу, аналітичного огляду літератури та розділу, у якому наведені матеріали і методи, а також трьох розділів з результатами власних досліджень, з їх аналізом та узагальненням, висновків, практичних пропозицій, бібліографічного списку використаної літератури, що містить 161 найменування (65 кирилицею та 96 латиницею; обсяг 18 сторінок). Матеріали дисертації ілюстровані 17-ти малюнками і 20-ма таблицями (обсяг- 5 сторінок).

В огляді літератури автором детально проаналізован стан питання СВПВ. В розділі «Матеріали і методи» викладені всі клініко-лабораторні методи дослідження.

З урахуванням того, що були виявлені порушення кардіо-гемодинаміки та ішемічних пошкоджень мозку при СВПВ, у хворих з раком молочних залоз, як в групі з успішним результатом СВПВ, так і в групі з несприятливим результатом СВПВ спостерігається сильна кореляційна залежність між інтегральними шкалами і кількісними показниками енолази.

Встановлено та отримано дані (розділ 3), порушення кардіогемодинаміки зустрічаються у 65% випадків. Переважає гіподинамічний тип кровообігу у хворих з СВПВ, з підвищенням ЦВТ до 120-130 мм.в/ст. Таким чином, концентрації нейронспецифічного білка і ферменту енолази в післяопераційному періоді зазнають однотипні, односпрямовані зміни. Найбільш виражене збільшення НСЕ, автором спостерігаються у хворих з раком легені. Саме тому при підвищенні рівня НСЕ, додатково проводили визначення рівня біохімічних маркерів гліколізу в еритроцитах, підвищення рівня яких і дозволило об'єктивно оцінити картину порушень мозку на клітинному рівні.

В запропонованому алгоритмі діагностики та інтенсивної терапії (розділ 4), вирішення питання нестабільності гемодинаміки та церебральної ішемії, вирішуються таким чином: добутамін, що розведений у 0,9 % розчині натрію хлориду, за три доби до операції проводять дві паралельні внутрішньовенні інфузії - 250 мг добутаміну зі швидкістю введення 15–18 мкг/кг/хв, одночасно з 1 % розчином нітрогліцерину зі швидкістю введення 30–34 мкг/хв, при цьому

спостерігають показники НСЕ та ферментів гліколізу.

Однчасне використання двох паралельних внутрішньовенних інфузій, які описані в даному розділі, добутаміну та нітрогліцерину, дозволило зменшити та попередити виникнення церебральних та кардіогемодинамічних порушень, тим самим підготувати хворого до оперативного втручання. Представлена сукупність ознак є оптимальною для проведення лікування церебральних та кардіогемодинамічних порушень, дозволяє забезпечити новий технічний результат, зокрема знизити тяжкість церебральних та кардіогемодинамічних порушень у хворих у до операційному періоді, що допомагає їм перенести оперативне втручання. На основі чого був розроблений алгоритм діагностики та лікування.

Таким чином, незалежно від характеру онкологічного процесу та кінцевих результатів інтенсивної терапії, концентрація нейронспецифічного білка і ферменту енолаза у онкологічних пацієнтів в постопераційному періоді зазнають однотипні, односпрямовані зміни, які охарактеризовані в розділі 5. Найбільш вираженим збільшення концентрації нейронспецифічних білків спостерігається у постраждалого з раком легені.

Виходячи з схеми інтенсивної терапії, за розробленим алгоритмом, автору вдалося по перше стабілізувати систолічний і діастолічний АТ та показники енолази; збільшити ХОС; знизити ЦВТ, тиск в легеневій артерії; поліпшити мозковий і периферичний кровообіг та зменшити явища серцевої недостатності. Знизити ризик виникнення та розвитку церебральних та кардіогемодинамічних порушень в передопераційному та післяопераційному періоді на 65%. Поліпшити результати лікування пацієнтів із поєднаною онкологічною і кардіологічною патологією.

Висновки дисертації відповідають встановленим завданням, логічно випливають з отриманих результатів, свідчать про досягнення мети дослідження. Достатня кількість сучасної літературних джерел свідчить про актуальність та важливість отриманих результатів.

Обов'язковий додаток цілком відповідає вимогам Наказу №40 [12.01.2017] Міністерства освіти і науки України.

На підставі вищезазначеного можливо говорити про обґрунтованість та достовірність основних наукових положень дисертації а також висновків та рекомендацій. Тобто можна говорити, що робота Пилипенко С.О. знаходиться у відповідності із світовими тенденціями в розділі інтенсивної терапії у онкологічних хворих, які знаходяться на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії.

**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 комплексу заходів з розробкою загального алгоритму знеболювання у хворих на рак грудної залози на різних етапах лікування.

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

**До роботи є наступні зауваження та питання:**

1. В роботі мають місце поодинокі граматичні помилки, повтори.
2. Надлишкова деталізація матеріалу ускладнює сприйняття тексту дисертації.

Є також декілька питань щодо виконаної роботи:

1. Які патогенетичні зміни головного мозку Ви відмічали у даної категорії хворих?
2. Чи впливає анестезія на показники НСЕ та ферментів гліколізу?
3. Чому саме добутамін став препаратом вибору у даної категорії хворих?
4. Чи можлива оцінка церебральних порушень лише при оцінці одного з ферментів гліколізу?

Ці зауваження не носять принципового характеру та не впливають на загальне позитивне враження від роботи.



**Висновок:** дисертаційна робота Пилипенко Сергія Олександровича «Інтенсивна терапія порушень нейро-кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих з синдромом верхньої порожнистої вени», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія, є самостійно виконаним науковим дослідженням, що надає нове вирішення важливого завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії підвищення ефективності лікування та діагностики порушень нейро-кардіо-гемодинаміки у онкологічних хворих з СВПВ, її результати є суттєвими для підвищення ефективності лікування, підготовки та прогнозу у даній категорії хворих, зменшення до та післяопераційних ускладнень.

Робота відповідає вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, згідно п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 та № 656 від 19.08.2015.

**Завідувач кафедри анестезіології та  
Інтенсивної терапії ДЗ «Дніпропетровська  
Медична академія МОЗ України»,  
Доктор медичних наук, професор**

