

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук,  
завідувача відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії  
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»**

**Крутько Євгена Миколайовича**

**на дисертаційну роботу кандидата медичних наук, доцента  
Харківського національного медичного університету**

**Михневича Костянтина Георгійовича**

**«Інтенсивна терапія порушень енергетики кровотоку при  
різних видах гострої недостатності кровообігу»,**

**що подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02**

**при Харківському національному медичному університеті на здобуття  
наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю**

**14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія**

### **Актуальність обраної теми**

Розвиток будь-якого критичного стану завжди призводить до енергодефіциту, який надалі сам підтримує та посилює цей стан, тому обов'язковим компонентом інтенсивної терапії є відновлення енергопостачання клітин. Головним джерелом енергії для організму є аеробне окиснення, отже, кисень має безперервно надходити в організм. Важливішою ланкою системи транспорту кисню є система кровообігу, пошкодження якої часто бувають фатальними. В той же час, функціонування системи кровообігу теж потребує енергії, а цей важливий факт хоча і є відомим, практично ніким не брався до уваги, проблема енергетичної ціни енергопостачання, в тому числі — при недостатності кровообігу, до сьогодні залишається практично невивченою. Все це підтверджує актуальність обраної К.Г. Михневичем теми, і це не потребує додаткових доказів.

**Метою роботи** було розробити стратегію лікування хворих з різними видами недостатності кровообігу шляхом впровадження та використання нових критеріїв діагностики, методів інтенсивної терапії та профілактики на підставі уточнення механізмів змін енергетичних показників кровообігу.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету за темами «Вибір методів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді» (№ 0116U005232, 2016-2018 рр.) та «Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія у пацієнтів з пошкодженням ланок системи транспорту кисню» (№ 0120U102018, 2019-2023 рр.).

**Наукова новизна роботи** безсумнівна. Перш за все дисертант вперше розробив нові методи дослідження, які обґрунтував теоретично, а потім застосував у власному клінічному дослідженні. Розробка нових методів дослідження дозволила зробити важливі доповнення до теорії функціонування системи кровообігу, дати новий погляд на відомі факти, зокрема — дати їм власне обґрунтоване пояснення та довести їх зв'язок з енергообміном організму.

Автором вперше введено в теорію та практику медицини низку енергетичних показників, що дозволяють глибше контролювати перебіг недостатності кровообігу, її інтенсивну терапію та прогнозувати вихід недостатності кровообігу й результат лікування.

У роботі істотно вдосконалено методи дослідження кисневого бюджету з енергетичної точки зору, і це логічно дозволило об'єднати енергообмін організму з енергетикою кровотоку.

Ретельно досліджено взаємозв'язок складових системи кровообігу: міокарда, судин та об'єму циркулюючої крові (ОЦК), проведена логічна систематизація відомих фактів і показників стосовно кровообігу, з чого логічно випливають теоретичні положення дисертанта щодо енергетики кровообігу.

Автор, як того вимагають правила наукового дослідження, провів перевірку власних розробок на практиці. Спочатку він їх застосував для аналізу давніх відомих експериментів, які були проведені на ізольованому перфузованому серці. Дисертанту за допомогою своїх розробок вдалося обґрунтовано пояснити результати цих експериментів.

Надалі автор поставив задачу оцінити референтні значення запропонованих показників та вирішив її шляхом дослідження енергетичного статусу здо-

рових осіб. До того ж, були вивчені взаємозалежності відомих та запропонованих показників, що дозволило зробити важливий висновок: метою саморегуляції кровообігу є оптимальна комбінація кінетичних та динамічних показників кровотоку, що забезпечує максимально економний енергообмін конкретного організму, який має свої власні особливості, обумовлені генетично.

Кінцевим етапом роботи стала перевірка розробок автора на клінічному матеріалі, а саме — у хворих з недостатністю кровообігу різного походження: з серцевою, судинною та гіповолемічною недостатністю.

У результаті клінічного дослідження дисертант зміг систематизувати запропоновані показники за значенням (напруженість та ефективність пристосувальних реакцій) та цінністю щодо контролю та прогнозу інтенсивної терапії. Було виведене інтегральний енергетичний параметр — циркуляторний резерв, враховуючий як енергетику кровообігу, так і енергетику тканин, який однозначно, незважаючи на невизначені та різноспрямовані зміни рутинних показників, відбиває енергетичний стан організму, що знаходиться в критичному стані. Встановлено мінімальне значення циркуляторного резерву, яке ще сумісне з життям.

**Практичне значення роботи** вже зараз не викликає суперечок, але з великою з великою долею ймовірності можна стверджувати, що у подальшому застосування результатів даної роботи буде дуже плідним. Питання прогнозу та контролю критичних станів та їх інтенсивної терапії суть найголовнішими в медицині критичних станів, тому невипадково існує велика кількість різноманітних медичних шкал. Результати роботи К.Г. Михневича дають шляхи для утворення більш повної шкали тяжкості критичного стану.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні положення роботи оприлюднені на: науково-практичній конференції «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології» (Харків, квітень 2017), на Конгресі анестезіологів України (Київ, вересень 2018), на II Симпозіумі з міжнародною участю «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю (Дніпро, жовтень 2018), на науково-практичній конференції «Дніпровські ане-

стезіологічні зустрічі» (Дніпро, березень 2019), на V науково-практичній конференції з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, лютий 2020 року), на науково-практичній конференції «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології» (Харків, квітень 2020).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них — 19 статей у фахових наукових виданнях (7 – без співавторів) та 2 монографії.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень.** Дослідження проведено за допомогою як рутинних методів дослідження, так і зі застосуванням методів, що були розроблені автором. Розробка власних методів дослідження є фізично, математично та фізіологічно обґрунтованою, а самі методи практично перевірені. Істотною перевагою розроблених методів є відсутність необхідності у застосуванні коштовних засобів вимірювання фізіологічних показників. Клінічна частина дослідження заснована на обстеженні 205 хворих із первинною серцевою (96 хворих), первинною судинною (65 хворих) та первинною гіповолемічною (44 хворих) недостатністю. Головний спосіб рандомізації базувався на вихідному стану пацієнтів, що відповідає логіці мети дослідження. У хворих із серцевою недостатністю також було застосовано метод покрокового набору пацієнтів. Критерії включення та невключення хворих у дослідження відповідають меті та задачам дослідження. Під час виконання роботи передбачались заходи із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України. У дисертації наведено значний фактичний матеріал, який дозволяє зробити цілком достовірні висновки. Обсяг клінічного матеріалу достатній для одержання статистично-доказових результатів.

**Об'єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота побудована стандартно, оформлена згідно діючим вимогам, викладена на 321 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 49 таблицями (26 сторінок), 79 рисунками (35 сторінок).

Дисертація складається з титульного аркуша, анотації (державною та англійською мовами) вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, 1 додатку (3 сторінки). Бібліографія включає 156 джерел — 43 кирилицею, 113 латиницею, що складає 15 сторінок.

Розділ «Вступ» дає необхідне уявлення про актуальність обраної теми, обґрунтування якої виглядає досить переконливо. Чітко викладені мета та задачі дослідження, його об'єкт, предмет, методи, наукову новизну, теоретичне та практичне значення, особистий внесок здобувача, об'єм оприлюднення результатів дослідження.

*Розділ 1* являє собою літературний огляд, в якому представлені результати ретельного вивчення результатів досліджень, опублікованих раніше за проблематику, що вивчається автором. Заради справедливості треба відзначити, що кількість літературних джерел, що включені у літературний огляд, не є великою, але це можна виправдати новизною дослідження дисертанта, бо питання, які ставить та вирішує дисертант, раніше не ставилися й не вирішувалися. Тим не менш, аналіз доступних автору літературних джерел є вельми ретельним та критичним. Він включає в себе широке коло питань, починаючи з універсальних законів природи та закінчуючи закономірностями енергообміну тканин. На основі літературних даних доводиться, що енергообмін організму є тією основою, без якої життя неможливе. Далі приводяться систематизовані дані щодо відомих властивостей та особливостей функціонування та ауторегуляції системи кровообігу. Наступна частина літературного огляду стосується енергетики системи кровообігу. У цієї частині приводяться опубліковані дані щодо цього питання, і автор попереджає, що ці дані будуть їм піддані критиці. Далі автор переходить до аналізу літературних даних про процеси транспорту енергії та приводить результати низки експериментів давно описаних, але до кінця пояснених. Після цього автор піддає обґрунтованій критиці багато з найдених літературних даних. Ця критика потім буде покладена в основу власних розробок дисертанта. Перший розділ закінчується оглядом сучасних поглядів на

патогенез, діагностику та лікування різних видів недостатності кровообігу. Таким чином, вивчення дисертантом наукової літератури, що стосується обраної теми, є ретельним, цілеспрямованим та критичним.

*Розділ 2* побудовано класично та відбиває характеристику обстежених хворих і методів дослідження. Що стосується першого підрозділу цього розділу, то він повністю віддзеркалює використаний клінічний матеріал і не залишає можливостей для різноманітного тлумачення. Значна частина другого підрозділу присвячена новим власним методам дослідження, які обґрунтовуються в наступних двох розділах, в яких йдеться про доповнення до теорії кровообігу та енергообміну.

*Розділ 3* починається з аналізу сучасних принципів нормування отриманих показників. При цьому автор намагається досягти максимальної точності в описі та інтерпретації результатів, тому приділяє увагу й питанням, що практично зараз не обговорюються. Серед таких слід згадати й підхід до використовуваної тієї чи іншої системи одиниць вимірювання. Дійсно, на сьогодні єдиного розуміння цього питання немає, і лікарі різних країн іноді з великим трудом розуміють один одного. Автор не поставив крапки у питанні про нормування показників кровообігу та енергообміну, залишаючи для себе цей напрямок досліджень відкритим. Тим не менш, дисертант показав свій цікавий погляд на давно відомі речі, наприклад, розглядання тиску крові як енергетичного показника. З цього ж розділу можна бачити, що автор своєрідним чином теоретично проаналізував реальні ситуації, що виникають при різних розладах кровообігу, а результати цього аналізу поклав в основу подальших своїх розробок, які й призвели до енергетичного погляду на функціонування системи кровообігу.

У *розділі 4* дисертант вдосконалює положення, описані в попередньому розділі. Для цього він пропонує два способи моделювання функції кровообігу: гідродинамічний та електродинамічний. Це виглядає цілком логічно, тому що з фізичної точки зору замкнуті циркуляторні гідродинамічні системи, якою є система кровообігу, та електричні ланцюги керуються законами однакової форми (що ще раз підтверджує єдність природи). Гідродинамічна модель кровообігу,

що представлена у роботі, враховує не тільки всі складові системи кровообігу, але й всі відомі на сьогодні складові судинної системи. Електродинамічна модель дозволила доповнити гідродинамічну, а також полегшати розуміння принципів функціонування системи кровообігу, зокрема — на прикладі давніх експериментів на ізольованому перфузованому серці.

Ще одним важливим внеском дисертанта у теорію енергообміну слід вважати ті уточнення, що він зробив для оцінки енергообміну організму в цілому. Він звернув увагу на те, що вимірювання кількості речовини в одиницях об'єму не є досить точним, так як, наприклад, кожна молекула гемоглобіну зв'язує не визначений об'єм кисню, а саме визначену кількість молекул кисню, яку зручніше вимірювати в молях. Ці й подібні уточнення знадобилися автору для з'єднання питань енергетики кровообігу з енергетикою організму взагалі.

Результатом розробок дисертанта, що викладені у 3-му та 4-му розділі, став набір нових показників, яким була надана теоретична інтерпретація, що було треба підтвердити практично. Саме цим питанням присвячені наступні розділи дисертаційної роботи.

У *розділі 5* представлені результати визначення меж значень нових показників у здорових осіб, що надало змогу обґрунтовано дослідити енергетику кровообігу при гострій недостатності кровообігу, про ще йдеться у наступних розділах. У цьому ж розділі за допомогою аналізу зв'язків між кінетичними, динамічними та енергетичними показниками автор намагався визначити найбільш доцільний спосіб нормування цих показників до антропометричних даних і дійшов лише попереднього висновку, що задача потребує окремих ретельних досліджень, тому обрав традиційний спосіб нормування до площі поверхні тіла, хоча у деяких випадках, на думку автора, він є спірним.

*Розділ 6* присвячено первинній серцевій недостатності, що виникає на фоні гострого коронарного синдрому (ГКС) у хворих, що перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ). Дисертант проаналізував кінетичні, динамічні та запропоновані енергетичні показники у цієї категорії хворих та продемонстрував інформативність нового методу дослідження щодо контролю стану хворих та

ефективності інтенсивної терапії. Автор поділив хворих на ГКС на групи за двома принципами: за вихідним станом скорочувальної здатності міокарду, що визначалася за фракцією викиду, та за схемою інотропної підтримки (тільки  $\beta_1$ -адреноміметики або їх комбінація з кальцієвими сенситизаторами). Таким чином було виділено 4 групи, що дало змогу ретельно проаналізувати зміни всіх показників кровообігу та ефективність інтенсивної терапії в залежності від вихідного стану хворих та способу інотропної підтримки. Виявлено негативне значення пристосувальної вазоконстрикторної реакції на енергетичні можливості міокарда. За допомогою нових методів дослідження по-новому обґрунтовано підтверджена доцільність застосування кальцієвих сенситизаторів при зниженні вихідної фракції викиду нижче 40%. Доведено прогностичне значення енергетичних показників, перш за все — кисневого та циркуляторного резерву.

У розділі 7 наводяться результати дослідження енергетичного стану кровообігу при первинній судинній недостатності, яка розвивається у пацієнтів на фоні субарахноїдальної анестезії в положенні на животі. Хворі були поділені на групи за необхідністю або її відсутністю в інтраопераційній корекції гемодинаміки  $\alpha_1$ -адреноміметиками. Показано, що її необхідність обумовлена вихідним станом кровообігу, який можна назвати констриктивним, або незбалансованим, режимом і який зазнає значних змін при субарахноїдальній анестезії в положенні на животі. Вимушене введення  $\alpha_1$ -адреноміметиків негативно впливає на енергетичні показники кровообігу із-за знижених енергетичних резервів міокарда, які дають йому адекватно подолати підвищений загальний периферичний судинний опір. У пацієнтів зі збалансованим режимом кровообігу така ситуація не виникає. Автором доводиться, що зміни кровообігу під час субарахноїдальної анестезії інформативно характеризуються запропонованими енергетичними показниками.

У розділі 8 розглядається первинна гіповолемічна недостатність, викликана крововтратою на тлі травматичного пошкодження селезінки. У частини цих хворих автором виявлені найбільш тяжкі розлади енергетики кровообігу, тому що гіповолемія в них супроводжувалася падінням кисневої ємності крові.



Активізація вазоконстрикторної реакції пред'являє міокарду підвищені енергетичні вимоги, які важко виконати на такому фоні. Найбільше зниження енергетичних показників, в першу чергу кисневого та циркуляторного резерву, дисертант спостерігав при крововтраті більше 30% ОЦК. За результатами дослідження цієї категорії пацієнтів автор оцінює рівень циркуляторного резерву в  $100 \text{ мВт/м}^2$  як небезпечний для життя, а в  $50 \text{ мВт/м}^2$  — як несумісний з ним.

У розділі 9 обговорюється ефективність енергетичної інтерпретації порушень кровообігу при виборі варіантів інтенсивної терапії. Хоча серцевий викид признається головним, інтегральним показником кровообігу, автор показав, що однаковий серцевий викид може бути забезпеченим при різних енерговитратах міокарда, на що впливають як ауторегуляція кровотоку, так і різні методи інтенсивної терапії, тому енергетичний контроль кровообігу має важливе значення. Запропонований метод дослідження також прогностичну цінність. Дисертант показав, що найменші енергетичні порушення відбуваються при первинній серцевій недостатності, коли фракція викиду зберігається на рівні не нижче 40%, і при проведенні субарахноїдальної анестезії на животі при збалансованому режимі кровообігу. У таких випадках циркуляторний резерв знаходиться на рівні  $370 \pm 25 \text{ мВт/м}^2$ . Найбільш глибокі порушення кровотоку спостерігаються при серйозних пошкодженнях складових системи кровообігу — міокарду та крові. Це хворі зі зниженням фракції викиду до 40% і нижче, у яких циркуляторний резерв знижується до  $184 \pm 12 \text{ мВт/м}^2$ , та з крововтратою більше 30% ОЦК, коли циркуляторний резерв знижується до  $180 \text{ мВт/м}^2$  та нижче. При його рівні  $50 \text{ мВт/м}^2$  хворих врятувати не вдавалося. Ці дані можуть бути використані для розробки шкали тяжкості гострої недостатності кровообігу.

У розділі 10 обговорюються результати власних спостережень. Автор коротко приводить результати теоретичного аналізу роботи системи кровообігу та доводить необхідність введення у практику розроблених ним енергетичних показників, а далі ілюструє це положення результатами власних досліджень.

*Висновки та практичні рекомендації* відповідають меті та поставленим у роботі завданням. У тексті висновків обґрунтовано і доведено вирішення нау-

кового завдання. Практичні рекомендації містять конкретну інформацію про використання пропонованого автором підходу до проведення інтенсивної терапії у хворих з різними видами недостатності кровообігу.

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

**Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.**

У тексті дисертації зустрічаються поодинокі орфографічні помилки. Текст перевантажено новими скороченнями, що уповільнює процес читання роботи. Тим не менш, ці незначні недоліки не впливають на значення роботи.

**Запитання і положення, що вимагають пояснення автора**

1. Яке практичне значення має запропонований Вами метод дослідження стану системи кровообігу?

2. Яке клінічне значення має Ваше ствердження про те, що однаковий серцевий викид може бути досягнутим при різних енерговитратах міокарда, і як це можна застосувати при лікуванні хворих із серцевою недостатністю?

3. Як Ви пояснюєте те, що летальні випадки серед обстежених Вами хворих зустрічалися тільки при крововтраті?

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Михневича Костянтина Георгійовича «Інтенсивна терапія порушень енергетики кровотоку при різних видах гострої недостатності кровообігу» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що присвячене вирішенню актуальної проблеми, а саме — розробці стратегії лікування хворих з різними видами недостатності кровообігу шляхом впровадження та використання нових критеріїв діагностики, методів інтенсивної терапії та профілактики на підставі уточнення механізмів змін енергетичних показників кровообігу. Дослідження проведене на достатній кількості клінічного матеріалу. Автором роботи отримані нові науково обґрунтовані результати, які дозволяють підвищити ефективність інтенсивної терапії недостатності кровообігу та якість її контролю. Матеріал дисертаційного дослідження повноцінно представлено в спеціалізованих наукових виданнях та на наукових форумах з анестезіології та інтенсив-

вної терапії. Висновки дисертації логічно витікають з отриманих результатів. Автореферат дисертації цілком відбиває її основні положення та містить всі потрібні розділи.

Дисертаційна робота Михневича Костянтина Георгійовича «Інтенсивна терапія порушень енергетики кровотоку при різних видах гострої недостатності кровообігу» за своєю актуальністю, новизною, практичними значеннями отриманих результатів, ступеню обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих в висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладеного матеріалу в наукових статтях та на наукових форумах повністю відповідає вимогам п. 10. «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами і доповненнями) та №656 від 19.08.2015, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – «анестезіологія та інтенсивна терапія».

Офіційний опонент:

завідувач відділення анестезіології

з ліжками для інтенсивної терапії

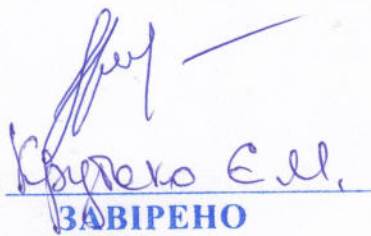
ДУ «Інститут медичної радіології

ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,

доктор медичних наук

Є.М. Крутько

Підпис

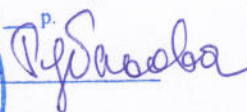


**ЗАВІРЕНО**

Відгук надійшов до спеціалізованої  
Вченої ради Д 64.600.02  
при Харківському національному  
медичному університеті МОЗ України»

Вчений секретар  
ДУ «ІМРО ім. С.П. Григор'єва НАМН України»





« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
Вченої ради Д 64.600.02  
кандидат медичних наук,  
доцент

Т. Г. Хмиз