ВІДГУК

офіційного опонента

д.мед.н., професора Шкурупія Дмитра Анатолійовича,

на дисертаційну роботу Фуркала Олексія Сергійовича

«Інтенсивна терапія невідкладних станів при ендоваскулярній реваскуляризації міокарду у пацієнтів похилого віку з гострим коронарним синдромом»

на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина

у спеціалізованій вченій раді ДФ 26.613.067

при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Актуальність наукової роботи. В умовах сьогодення гострий коронарний синдром (ГКС) є однією з основних причин захворювання, інвалідизації і смертності осіб похилого віку. При цьому хірургічний метод коронарного стентування вважається найбільш ефективним і набуває все більш широкого застосування, як засіб невідкладного лікування в межах терапевтичного вікна.

Однак процес реваскуляризації має зворотний бік ініціації періопераційних патофізіологічних механізмів, зокрема - ішемічно-реперфузійного ураження міокарду. Пацієнти похилого віку мають однозначно більшу частоту таких ускладнень, що пов'язано із віковими анатомо-функціональними особливостями і наявністю супутньої патології. Тому ефективність подібних втручань у зазначеної категорії пацієнтів є іншою, ніж у більш молодих осіб і потребує пошуку вибору найбільш оптимальних лікувальних підходів.

Пошук таких підходів може знаходитись в площині застосування донаторів оксиду азоту, які виявилися ефективними у зменшенні пікових значень тканинно-специфічних ферментів і обсягу міокардіального ураження. Однак не в усіх дослідженнях цих препаратів були досягнені жорсткі кінцеві точки дослідження, що наразі робить дане питання не визначеним.

Аналогічна неоднозначна трактовка наукових даних стосується лідокаїну (ЛК), який мав певну патофізіологічну ефективність, але не був стовідсотково доведений як препарат, що дає потужні клінічні результати.

В той же час, наявність експертних клінічних рекомендацій до використання цих препаратів і їх доступність в клінічній практиці дозволяє розглядати питання їх ефективності, в т.ч – для сумісного використання. Остання позиція є основною не лише у обґрунтуванні актуальності даної роботи, а й головним чином визначає її наукову новизну.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація Фуркала. О.С виконана в рамках ініціативних науково-дослідних робіт кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Розвиток організаційних та клінічних аспектів підвищення безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (№ державної реєстрації: 0114U002223); «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724), де автор був співвиконавцем.

Мета дослідження: підвищення ефективності інтенсивної терапії шляхом зменшення частоти виникнення невідкладних станів та ускладнень, зумовлених ішемічно-реперфузійним ушкодженням при проведенні ендоваскулярної реваскуляризації міокарду у хворих похилого віку з гострим коронарним синдромом за рахунок оптимізації методики анестезіологічного забезпечення на основі принципу фармакологічного посткондиціювання.

Наукова новизна дисертації. Автор систематизував інформацію з питань застосування нітрогліцерину та лідокаїну з метою кардіопротекції у пацієнтів похилого віку, що оперувались з приводу ГКС та визначив клініко-фармакологічну ефективність моно- та комбінованої терапії донаторами оксиду азоту і лідокаїном у хворих похилого віку з ГКС при операціях кардіостентування.

Практичне значення дисертації. В роботі надані практичні рекомендації стосовно оптимізованої періопераційної кардіофармакологічної протекції для зменшення ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарду у досліджених пацієнтів. Матеріали роботи знайшли своє впровадження у навчальний процес кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Особиста роль здобувача у виконання дисертаційної роботи. Як заявлено дисертантом в роботі, ним разом із науковим керівником було сформульовано ідею роботи, розроблений її дизайн. Дисертант самостійно провів аналіз літературних даних, визначив актуальність, мету та завдання дослідження, отримав основні результати роботи, провів їх аналіз, узагальнення, сформулював висновки і практичні рекомендації. Публікації і доповіді були підготовлені дисертантом з урахуванням порад наукового керівника.

Повнота оприлюднення матеріалів дисертаційної роботи. Основні результати даної роботи опубліковані в 6 наукових працях, з яких 1 стаття в науково-метричній базі даних SCOPUS, 3 статей у фахових виданнях, затверджених МОН України, 2 роботи опубліковано в наукових збірниках, матеріалах і тезах національних та міжнародних з'їздів і конференцій і достатньо відображають зміст представленого дослідження.

Загальна характеристика дисертації. В роботі представлені дані обстеження 181 пацієнта, ургентно оперованого з приводу ГКС шляхом кардіостентування. Локальною біоетичною комісією був схвалений дизайн даного дослідження як такий, що відповідає діючим вимогам Гельсинської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", а від кожного пацієнта чи його уповноваженої особи була отримана добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Робота представлена як двоетапне відкрите контрольоване когортне дослідження. Подібний дизайн дозволе досягти заявлених в роботі мети та завдань.

Рукопис дисертаційної роботи викладений на 181 сторінці друкованого тексту, і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу клінічної характеристики обстежених пацієнтів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення їх результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 162

джерела (4 - кирилицею, 158 - латиницею) В робота завершується двома додатками, ілюстрована 33 таблицями і 10 рисунками.

Літературний огляд є першим розділом роботи. В ньому аналізуються сучасні літературні джерела стосовно проблематики роботи, наводяться різнопланові наукові думки щодо ендоваскулярної реваскуляризації міокарду, перебігу ГКС, постопераціних ускладнень у хворих похилого та старечого віку. Автор підводить читача до думки, такі пацієнти становлять групу високого ризику розвитку периопераційних ускладнень, зокрема – з позиції розвитку ішемічно-реперфузійного ураження міокарду та є проблемними щодо вибору лікувальної стратегії. На основі суперечності наукових думок автор обґрунтовує актуальність і новизну дослідження.

Матеріали та методи роботи викладені у другому розділі дослідження. В ньому описана клінічна характеристика обстежених пацієнтів, підходи до дизайну дослідження, його структура, критерії включення і виключення, методи клінічного, лабораторного, інструментального обстеження, технологія статистичної обробки даних. Обрані клініко-параклінічні і статистичні методики відповідають дизайну, меті та завданням дослідження.

В третьому розділ автор описує групу ретроспективного порівняння передопераційних даних в групах дослідження. При цьому використовуються дані пацієнтів із різними періодами госпіталізації, частотою післяопераційних ускладнень, встановлюються предиктори тривалості госпіталізації. За результатами дослідження встановлені достовірно більш тривалі терміни госпіталізації у підгрупі з термінами госпіталізації більше 5 діб, наявність у них вищої частоти цукрового діабету, менших значень фракції вигнання лівого шлуночку та вищої частоти ураження правої коронарної артерії. В групі пацієнтів похилого віку були встановлені вища загальна кількість невідкладних станів, периопераціних ускладнень, зокрема – ураження нервової, серцево- судинної та сечовидільної систем. Був визначений незалежний предиктор тривалості госпіталізації для пацієнтів похилого віку – це вік хворого; у групі середнього віку такими предикторами стали гемоглобін, тропонін I, холестерину, ступінь оклюзії вінцевих судин, індекс маси тіла та фракції вигнання лівого шлуночку.

В четвертому розділі проводиться порівняння монотерапії болюсного інтракоронарного введення нітрогліцерину із стандартизованою методикою. Встановлено, що у пацієнтів дослідної групи частоту виникнення феномену slow-reflow була меншу, ці пацієнти мали кращу динаміку відновлення сегменту ST у першу годину після втручання, меншу частоту післяопераційної стенокардії та, відповідно – меншу частоту післяопераціних ускладнень (в т.ч. – фатальних). Важливим клінічним результатом є висновок про безпечність болюсного інтракоронарного введення нітрогліцерину з позиції впливу на системну гемодинаміку.

В п’ятому розділі автор наводить результати клінічного порівняння монотерапії внутрішньовенним болюсом лідокаїну із стандартною методикою фармакотерапії. Встановлюються нижчі середні значення маркеру міокардіального ураження - тропоніну I на третю добу спостереження та менша частота реперфузійних аритмій. Цікаво, що автор наводить і негативні результати дослідження, зокрема - відсутність аритмогенного ефекту у даної методики.

В розділі шість представлений порівняльний аналіз комбінованації двох вище описаних препаратів відносно стандартної фармакотерапії. У пацієнтів дослідної групи встановлена як більш низька частота розвитку феноменів No- та Slow-reflow, так і кращі регресії елевації сегменту ST, маркерів кардіального ураження після втручання, більш ефективні значення ФВЛШ. Відмічені більш низькі частоти реперфузійних аритмій, кількість фатальних гемодинамічних подій, уражень сечовидільної систем.

В розділ аналізу і узагальнення отриманих результатів наводяться основні підсумки роботи з їх порівнянням із даними інших досліджень. Наводяться імовірні етіопатогенетичні зміни, що обґрунтовують отримані дані, дається їх наукова оцінка.

Висновки свідчать про вирішення автором завдань і досягнення мети дослідження, сформульовані ясно і коректно.

Практичні рекомендації є обґрунтованими і доступними до клінічного впровадження в профільних лікувальних закладах.

Аналіз академічної доброчесності. В дисертаційній роботи Фуркала О.С. не виявлено явних ознак фальсифікацій, плагіату, необґрунтованих запозичень без посилань на джерела та інших порушень академічної доброчесності.

Зауваження щодо дисертаційної роботи. Робота має традиційну побудову. В роботі містяться деякі механічні і граматичні помилки, збої у форматуванні тексту, занадто об'ємне обґрунтування вибору теми дослідження у вступі. Зауваження щодо змісту дисертації стосуються надмірної деталізації клітинних механізмів кондиціонування міокарду в огляді літератури, перевантаженості статистичним матеріалом. Також, на думку опонента, за результатами роботи могло бути сформульовано більше практичних рекомендацій. Ці недоліки не змінюють суті, наукової і практичної цінності роботи. В той же час, ряд положень дисертації потребують більш детального пояснення:

1. У частини пацієнтів дослідної групи, навіть в умовах оптимізованої тактики їх введення, спостерігався феномен «slow-reflow». Які причини на думку автора могли привести до цього?
2. Відомо, що використання лідокаїну може спричиняти метгемоглобінемію, так само, як і використання нітратів. Природно думати, що спільне застосування цих препаратів збільшує ризик виникнення і частоту метгемоглобінемії. Чи спостерігали Ви такі випадки під час дослідження? Якщо так – як це впливало на оціночні параметри і клінічний стан пацієнті в групи дослідження?
3. В роботі відмічається наявність пацієнтів із епізодами фатальних аритмій, зокрема - фібриляції шлуночків. Після виникнення таких епізодів чи розцінювалось це як неефективність запропонованих лікувальних стратегій із подальшим виключенням пацієнтів з дослідження, чи використання обраних лікувальних схем продовжувалось? Якщо так – чи не вплинуло на результати дослідження використання інших лікувальних методів, які були застосовані для усунення фатальних аритмій?

Висновок. Дисертаційна робота «Інтенсивна терапія невідкладних станів при ендоваскулярній реваскулризації міокарду у пацієнтів похилого віку з гострим коронарним синдромом» є самостійною завершеною науковою працею Фуркало Олексія Сергійовича з високим рівнем актуальності, суттю наукових положень, наукової новизни, практичної значимості, науково-методологічного виконання, обґрунтування отриманих результатів, які вирішують наукове завдання підвищення ефективності періопераційного анестезіологічного забезпечення у хворих похилого віку з гострим коронарним синдромом на основі принципу фармакологічного посткондиціювання, яка відповідає пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 року № 40, наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 року №167, а її автору може бути присуджений науковий ступінь доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Заступник медичний директора
ТОВ «ОСОКОР-МЕД»,
д.мед.н., професор Д.А. Шкурупій

«Підпис Шкурупія Дмитра Анатолійовича засвідчую»
Директор ТОВ «ОСОКОР-МЕД» _____ *І.Ю. Тиянич*

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ №1 «ОСОКОР-МЕД» 44224160 УКРАЇНА, М.КИЇВ