

ВІДЗИВ

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора завідувача кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця Дуброва Сергія Олександровича на дисертаційну роботу Дзюби Дмитра Олександровича на тему: «Оптимізація анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (спеціальність - 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія) до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Ступінь актуальності обраної теми. Протягом останніх десятиліть одну з перших шаблів серед лідерів захворюваності та летальності займають серцево-судинні захворювання (ССЗ) та вони є основною причиною смертності у всьому світі, а на думку експертів ці захворювання будуть продовжувати домінувати в структурі глобальної летальності. Так в Україні кількість хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) стрімко наближується до десяти мільйонів. Одним з над сучасних та най ефективніших методів лікування тяжких форм ІХС є рентгенендоваскулярна хірургія. Кількість стентувань коронарних артерій кожного року зростає по експоненті. Під час рентгенендоваскулярних втручань значну роль займає анестезіологічне забезпечення. Враховуючи патогенез захворювання пацієнт в періопераційному періоді повинен бути максимально емоційно стабільним, а будь які маніпуляції можуть викликати не тільки больові відчуття, а й страх та тривожність, тому без анестезіологічного супроводу успішність вищезазначених процедур сумнівні. З іншого боку, препарати та схеми анестезії мають певний ряд недоліків та побічних ефектів, що можуть бути причиною порушення процесів газообміну, стабільності гемодинаміки тощо. Але в даний час, не дивлячись на розповсюдженість схем анестезіологічного менеджменту в інтервенційній радіології, не існує єдиної точки зору на позитивні та негативні аспекти будь якого методу чи схеми анестезіологічного супроводу під час цих втручань, що диктує

необхідність проведення аналізу переваг та недоліків різних підходів до вибору препаратів та підходів до різноманіття схем аналгоседації під час стентування коронарних артерій.

Все визначає ступінь значущості і актуальність даної дисертаційної роботи.

Зв'язок теми з державними науковими програмами. Дисертація виконана в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗУ імені П.Л.Шупика «Органопротекція при операціях зі штучним кровообігом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця» (№ держреєстрації 0118U001141, термін виконання 2017-2020); «Розробка організаційних та клінічних аспектів підвищення рівня безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (№ держреєстрації 0114U002223, термін виконання 2013-2018); «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» » (№ держреєстрації 0119U101724, термін виконання 2019-2023). Дисертант є співвиконавцем цих науково-дослідних робіт.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення дисертації ґрунтуються на достатньому об'ємі клінічного матеріалу – на ретроспективному етапі було проведено аналіз медичних карт 73 пацієнтів (58 чоловіків та 15 жінок) віком 35-83 роки. Пацієнти проходили лікування на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України». Усім хворим проводили коронарографію та стентування коронарних артерій в плановому чи ургентному порядку, в умовах рутинної седації (рівень седації II-III за Ramsey) діазепамом та/або фентанілом та/або морфіном, а на проспективному етапі було досліджено 270 пацієнтів, яким було проведено стентування коронарних артерій. Вони проходили лікування в КНП КОР «Київська обласна лікарня» та ДУ «Інституті серця» МОЗ України.

Клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні методики обрані відповідно до логіки дослідження, є сучасними і методологічно обґрунтованими.

Дослідження було поділено на три основних етапи – це ретроспективний, проспективний та етап аналізу та узагальнення результатів дослідження. В результаті дослідження було представлено алгоритм анестезіологічного

менеджменту під час стентування коронарних артерій. Також слід зауважити, що проспективний етап було логічно розділено на три додаткових етапи. Під час першого етапу було проведено встановлення оптимальної глибини аналгоседації та аналіз контрольної групи, яку було встановлено в ході ретроспективного дослідження. На другому етапі проспективного дослідження автор запропонував та провів аналіз найбільш використовуваних підходів до аналгоседації, а на третьому, врахувавши недоліки методів анестезіологічної допомоги запропонував модернізовані схеми. Також на третьому етапі було проведено експериментальний етап, який був продовженням виявлених побічних ефектів та його було присвячено встановленню можливих патофізіологічних механізмів цих ефектів.

Перед початком дослідження визначені критерії включення пацієнтів в дослідження і виключення з нього, задеклароване дотримання біоетичних принципів і прав пацієнта, що засвідчено відповідними документами комісії з біоетики.

Групи спостереження створені адекватно сформульованій меті і завданням у відповідності із вимогами для коректності статистичної обробки результатів дослідження.

В роботі були використані дані медичної документації, клінічного, лабораторного, морфологічного, інструментального досліджень, медико-соціальні характеристики, методи описової, аналітичної статистики та прогнозування.

Висновки сформульовані відповідно задачам дослідження, чітко відображають основні результати роботи, і свідчать про досягнення сформульованої мети.

Практичні рекомендації є доступними для розуміння і практичної реалізації та можуть бути впроваджені в роботу відділень інтенсивної терапії.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації відповідає заявленому рівню роботи, викладена доступно і обґрунтовано.

У результаті проведених досліджень вперше в Україні вивчено, узагальнено і систематизовано різноманіття анестезіологічних методик та схем під час

стентування коронарних артерій. Виявлено та досліджено переваги та недоліки як стандартних методик так і тих, що було запропоновано автором.

Вперше в Україні встановлено та обґрунтовано вибір оптимальної глибини анестезії протягом рентгенендоваскулярних втручань.

Вперше вивчено та науково обґрунтовано особливості застосування як аналгетичного так й анестетичного компонентів. Проведено аналіз різних препаратів їх переваги та недоліки у якості компонентів аналгоседації під час оперативного втручання.

Під час дослідження вивчено не тільки методики в основі аналгетичного компоненту яких є опіати, а також вивчено особливості застосування безопіатної анестезій та запропоновано малоопіатну анестезію.

При аналізі коіндукції фентанілом вперше виявлено індивідуальні особливості реакції організму на його введення, що дало змогу на третьому етапі сформулювати групу персоналізованої анестезії під час аналізу якої було доведено її ефективність.

При аналізі застосування кетаміну у якості ад'юванту внутрішньовенної анестезії на ряду з перевагами методики було виявлено співвідносно велику кількість небажаних ефектів, що на наступному етапі дозволило розробити методику титрованого введення цього препарату. Цей метод введення допоміг на порядок знизити кількість побічних ефектів. Також для дослідження одного з побічних ефектів застосування цього препарату, а саме нудоти було проведення електро-фізіологічне дослідження дії кетаміну на стан йонних каналів та скоротливу можливість гладесенької мускулатури кишківника миші, що дозволило вперше обґрунтувати можливі механізми цього побічного ефекту застосування препарату.

Під час досліджень вперше показано динаміку прозапального інтерлейкіну-6 в залежності від тяжкості ураження та від методів анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій.

За допомогою поглибленого ЕКГ моніторингу аналізу тонких змін електричної активності серця виявлено ступінь пошкодження міокарду під час стентувань коронарних артерій.

Вперше для аналізу та поліпшеного моніторингу післяопераційного стану пацієнта застосовано дистанційний ЕКГ моніторинг зі застосуванням хмарних технологій.

Вперше застосовано та проведено комплексну рейтингову оцінку ефективності методів анестезії та їх особливостей застосування в періопераційному періоді стентування коронарних артерій, що узагальнено у вигляді алгоритму анестезіологічного забезпечення стентування коронарних артерій.

Висновки сформульовано адекватно, відповідно меті та завданням дослідження, відображають основні результати, отримані при виконанні роботи. Практичні рекомендації є обґрунтованими і цінними для застосування в практичній діяльності лікарів-анестезіологів.

Повнота викладу результатів роботи в наукових публікаціях. Наукові публікації, оприлюднені за темою дисертації, за їх характером, кількістю і змістом відповідають вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Матеріали дисертації опубліковані у 33 друкованих працях, у тому числі 21 статті у виданнях, що входять до переліку, затвердженого МОН України, у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня доктора філософії, кандидата або доктора наук; 4 статті у міжнародних наукових виданнях (3 статті входять до бази Scopus). Отримано деклараційний патент України на корисну модель.

Також матеріали роботи були представлені на 11 наукових Конгресах, симпозіумах, конференціях як в Україні, так і за кордоном за результатами яких було опубліковано 7 тез.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності. Ознак фальсифікації, компіляції, плагіату та інших порушень норм академічної доброчесності, наукової етики і моралі не встановлено.

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Дисертант спільно з науковим керівником професором О.А. Лоскутовим обрали напрямок дослідження, самостійно проведений патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури за темою дослідження. Автором визначена програма досліджень, самостійно

проведені клінічні дослідження, здійснено аналіз і статистична обробка отриманих даних, сформульовані висновки дисертації. Усі клінічні спостереження, аналіз результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень проведений безпосередньо здобувачем. Дисертант брав безпосередню участь в лікуванні і післяопераційному веденні всіх пацієнтів. Йому належить головна роль у підготовці більшості наукових публікацій.

Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Дисертацією є рукопис загальним обсягом 341 сторінок друкованого тексту. Обсяг основного тексту дисертації складає 12,0 авторських аркуші. Робота викладена у класичному стилі, складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, наукового огляду сучасного стану проблеми, розділу «Клінічна характеристика обстежених пацієнтів і методи дослідження», 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 325 посилань (46 кирилицею, 279 латиницею) і додатків. В якості ілюстрацій до роботи додаються 140 таблиць, 42 рисунки. Дисертація оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України.

Анотація викладена українською і англійською мовою обсягом до 0,5 авторських аркуші, і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Вступ містить обґрунтування актуальності дисертаційної проблеми, мету і завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження, суть наукової новизни, практичної значимості, особистий внесок здобувача, повноту оприлюднення та апробації матеріалів дисертації.

Розділ 1 присвячений огляду сучасного стану проблеми анестезіологічного забезпечення рентгенендоваскулярних втручань, а саме стентування коронарних артерій. Особливу увагу звернуто на відсутність стандартизації та єдиного підходу під час цих втручань. Розглянуто основні недоліки та переваги застосування різних підходів до анестезії та особливості застосування різних препаратів.

При викладенні матеріалу акцентується увага на проблемних і невирішених питаннях цієї теми, що дозволяє не лише розкрити актуальність, але й обґрунтувати наукові завдання, що постали перед дисертантом.

Розділ 2 – Клінічна характеристика обстежених пацієнтів і методи дослідження, містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, характеристику груп дослідження. Дизайн дослідження і розподіл на групи організовані правильно, методи, використані у дослідженні сучасні і відповідають завданням роботи.

В розділі 3 проведено аналіз матеріалів ретроспективного дослідження, який було проведено для того щоби зробити опис основних клінічних характеристик хворих яким проводиться стентування коронарних артерій та на основі даних, що отримано сформовано групу контролю, яка відповідає методикі, яку частіше за все використовували у відповідній групі хворих.

В розділі 4 висвітлено основні особливості застосування опіатів у якості анальгетичного компонента під час стентування коронарних артерій. В першій главі цього розділу проводився аналіз даних щодо встановлення оптимальної глибини анестезії на базі дослідження аналгоседації фентанілом та пропофолом на рівні «анксіолізісу» та «поверхневої седації» та порівняння з групою контролю. В результаті чого отримано переконливі дані щодо переваг «поверхневої седації». У другій главі проведено аналіз особливостей індивідуальної чутливості до фентанілу, в результаті чого було сформовано групу «персоналізованої» анестезії, а її дослідження та переваги над попередніми методиками описано у главі три цього розділу.

Розділ 5 є одним з найбільших розділів цієї роботи. В ній проводиться аналіз застосування ад'ювантів в програмі аналгоседації. У першій главі проведено аналіз сбалансованої схеми застосування діазепаму, проведено опис основних клінічних особливостей застосування цієї схеми у періопераційному періоді та доведено переваги цієї методикі по зрівнянню з методикою в групі контролю.

В 2й главі наводився аналіз застосування кетаміну у якості ад'юванту в сбалансованій схемі аналгоседації, виявлено ряд переваг та недоліків цієї методикі.

Так одним з недоліків було наявність у третини пацієнтів нудоти у періопераційному періоді. Пошуку можливих патофізіологічних механізмів присвячено експериментальну частину у третій главі цього розділу. Так в експерименті на гладесеньких м'язах кишківнику миші проведено аналіз дії кетаміну мускаринові катіонні рецептори m1CAT, які переважно наділені каналами TRPC4, які ініціюють холінергічне сполучення збудження-скорочення в кишечнику та досліджено саме відкриття потенціалзалежних каналів типу L2 типу Ca²⁺ та скорочення гладких м'язів кишечника. В ході досліджень було доведено концентраційну залежність та гальмівну дію кетаміном. Особливо слід відмітити, що по матеріалам цього дослідження була доповідь на Конгресі анестезіологів EUROANAESTHESIA 2020 та опубліковано тези в European Journal of Anaesthesiology та статті в журналі Frontiers in Pharmacology, що належить до першого кварталу наукометричної бази Скопус.

В четвертій главі цього розділу було запропоновано «титровану» схему застосування кетаміну, проведено її дослідження, обгрунтовано основні недоліки та переваги, наприклад, серед результатів показано, що застосування оптимізованої схеми дозволило знизити кількість епізодів нудоти до 7%.

В розділі 6 автор проводить дослідження безопіатної аналгоседації під час стентування коронарних артерій. Під час дослідження виявлено велику кількість переваг, але й основним недоліком було – кількість «місцево анестезуючих» ефектів цієї комбінації. В результаті чого в другій главі цього розділу запропоновано схемук сбалансованої малоопіатної анестезії, яка при збереженні переваг безопіатної анестезії дозволила суттєво знизити зазначені побічні ефекти.

В розділі 7 проведено аналіз особливостей проведення методів анестезіологічного забезпечення, що запропоновано автором.

В цьому розділі розглянуто особливості прозапальної відповіді, а саме досліджено динаміку інтерлейкіну 6. В результаті досліджень виявлено, що рівень цього прозапального агенту знижується після встановлення стенту та відновлення нормального кровоплину. Також наведено дані, що особливо цей рівень знижується в групі мало та безопіатної анестезії, що доводить переваги цієї методики.

Також, в ньому проведено матеріали інноваційних методик аналізу електрокардіограми. Так в першій главі наведено результати дослідження поглибленого аналізу ЕКГ у пацієнтів групи контролю. Було виявлено, що у 22% зареєстровано більш вагомні зміни. Вони були характерні до більшого віку та у пацієнтів з мультисудинним ураженням та асоційовани з погіршенням-психоемоційного стану.

В другій главі було проведено дистанційний подовжений ЕКГ моніторинг з застосуванням «хмарних» технологій серед пацієнтів третього етапу проспективного дослідження. В результаті було встановлено, що у всіх групах в післяопераційному періоді пацієнтів було зафіксовано епізоди поодиноких шлуночкових екстрасистол у кількості не менше 50 за період спостереження. В групі, де застосовувався кетамін епізоди шлуночкових екстрасистол виникали 2,2 рази, а парні на 19% частіше ніж в групі, № 7 де застосовувався лідокаїн, що можна пов'язати з фармакологічними властивостями препаратів.

В розділі № 8 проведено узагальнення клінічних характеристик та особливостей всіх досліджуваних груп. Це зроблено в оригінальний спосіб «рейтингової оцінки» та порівняння між собою пацієнтів. За допомогою цього методу не тільки розпочато узагальнення результатів, що отримано, а й в кожній клінічній характеристиці можна було порівняти групи між собою. В результаті було підведено сумарну комплексну оцінку та виявлено найкращі комбінації схем та підходів до аналгоседації. В результаті чого було запропоновано алгоритм стентування коронарних артерій.

Після чого було **в розділі № 9** проведено **узагальнення досліджень**, що оснований на детальному аналізі проведених досліджень та порівнянні отриманих даних, в результаті чого сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Висновки за кількістю і змістом відповідають меті і завданням дослідження. Повною мірою відображають результати дослідження. **Практичні рекомендації** детально розкривають їх зміст і можуть бути безпосередньо використані в закладах практичної охорони здоров'я.

Список літератури викладений на 37 сторінках і включає 325 наукових джерел, з яких 46 – кирилицею, 279 – латиницею.

Додатки містять перелік наукових праць і виступів за темою дисертаційної роботи.

Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації. Зміст, структура, обсяг дисертації, її оформлення відповідають вимогам МОН України щодо таких дисертаційних робіт.

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що розділи власних досліджень перевантажені таблицями, в тексті дисертації є окремі невдалі словосполучення, «русизми» та стилістичні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Як ви вважаєте, чому в групі з застосуванням кетаміну у ваших хворих було відмічено таку частоту скарг на нудоту, що не завжди зустрічається при інших видах анестезії з застосуванням цього препарату?
2. Ви в роботі застосовували метод дистанційного портативного ЕКГ моніторингу. В яких ще областях анестезіології, з вашої точки зору, було б доцільно його використовувати?
3. Чому для моніторингу психологічного стану пацієнта ви обрали саме шкалу HADS, а не інші, частіш вживані шкали, наприклад шкалу Цунга?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Дзюби Дмитра Олександровича «Оптимізація анестезіологічного забезпечення під час стентування коронарних артерій» за актуальністю, методичним підходом її виконання, науковою новизною, обґрунтованими результатами дослідження, практичним значенням та оприлюдненням отриманих результатів в наукових працях відповідає пункту 13

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 автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 – Медицина.

**Офіційний опонент,
професор кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор**



С. Дубров