

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
ДУБРОВА Сергія Олександровича на дисертаційну роботу
ЛОБОЙКА Костянтина Миколайовича “Профілактика стресових
гастродуоденальних виразок у хворих в коматозному стані”, подану до
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському Національному
медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Актуальність теми

В Україні щороку вперше хворіють на мозковий інсульт від 100 до 120 тис. жителів країни. Так, за даними офіційної статистики МОЗ України показник захворюваності внаслідок мозкового інсульту складає 294,6 на 100 тис. населення, а показник смертності від інсульту – 86,6 на 100 тис населення. Більше третини усіх мозкових інсультів вражають людей працездатного віку. Інсульт залишається основною причиною інвалідизації населення країни. Тільки 10% хворих повертаються до роботи, 20% потребують сторонньої допомоги, у 30% розвивається порушення пам'яті та уваги. Ця проблема має велике соціально-економічне значення через те, що є тягарем для сім'ї хворого, значно знижуючи якість життя та працездатний потенціал оточуючих.

В Україні всі хворі з ГПМК підлягають терміновій госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги відповідно до статті 10 Закону України «Про екстрену медичну допомогу», від 5 липня 2012 року № 5081-VI. Лікування пацієнтів з геморагічним інсультом повинно проводитись у спеціалізованих закладах охорони здоров'я, це зменшує летальність на 20% та інвалідність на 30%.

Причинами недостатньої ефективності стаціонарної терапії в Україні є пізні строки госпіталізації хворих, відсутність необхідної нейровізуалізації та лабораторної діагностики, обмежена кількість спеціалізованих неврологічних відділень інтенсивної терапії, в яких була б сформована мультидисциплінарна медична бригада.

Основними напрямками лікування пацієнтів з ГПМК є забезпечення адекватної перфузії головного мозку та доставки кисню, респіраторна терапія, контроль артеріального тиску (АТ), водно-електролітного балансу, профілактика стресових уражень шлунково-кишкового тракту, а також контроль глікемії та температури тіла. Досі не визначені потенційні фармакологічні нейропротективні стратегії в лікуванні даної патології.

Дана робота присвячена питанням профілактики стресових гастродуоденальних виразок у хворих з ГПМК. В патогенезі розвитку стресових

виразок грає роль багато **механізмів**: порушення моторики та мікроциркуляції, зниження імунного захисту **слизової** оболонки, гіперсекреція хлористої кислоти, а також генетичні, **конституціональні** особливості організму та **мікробний** фактор – *Helicobacter pylori*.

Протягом декількох годин з початку дії стресорного фактора, в тілі та на дні шлунку з'являються **множинні** дефекти слизової оболонки. На 4-5 добу ураження розповсюджуються на всі відділи шлунку, дистальний відділ стравоходу та на дванадцятипалу кишку. Інколи ці ерозії зливаються, утворюючи **значні** дефекти слизової діаметром 1-3 см. Стресові ураження найчастіше знаходять у ділянках секреції кислоти, тобто в області дна та тіла шлунку.

Агресивна роль кислотного фактора в розвитку стресових виразок **признається** багатьма дослідниками. Саме тому основна стратегія профілактики та лікування цієї патології ґрунтується на кислото-знижувальній терапії (Журавлева Л.В. та співавт., 2014). Підтримка оптимального інтрагастрального рН забезпечує зниження протеолітичної активності внаслідок інгібування перетворення пепсиногену в пепсин (при $\text{pH} > 4$) і агрегації тромбоцитів (при $\text{pH} > 6$). Гіперсекреція хлористоводневої кислоти у шлунку викликає закиснення вмісту дванадцятипалої кишки, де рівень рН нижче за 4.0 призводить до інактивації панкреатичних ферментів. Разом зі зниженням продукції бікарбонатів підшлунковою залозою такий стан сприяє розвитку панкреатиту, та навіть **ульцерогенезу**, що пов'язано, переважно, зі стресовими впливами на слизову оболонку гастродуоденальної зони та порушеннями мікроциркуляції (Губергріц Н.Б. та співавт., 2015).

З огляду на вищесказане, тема даної дисертаційної роботи, щодо оптимізації профілактики стресових гастродуоденальних виразок шляхом застосування інтрагастрального рН-моніторингу в комплексі заходів інтенсивної терапії у хворих з ГПМК, є актуальною.

Зв'язок теми з державними науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Харківського Національного медичного університету «Профілактика стрес-індукованих уражень органів» (державний реєстраційний № 0113U002284), в реалізації якої дисертант є співвиконавцем.

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів

Вперше застосований інтрагастральний рН-моніторинг для вивчення стану кислотності шлункового вмісту у пацієнтів у стані коми внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, на підставі чого удосконалена методика профілактики стресових уражень шлунково-кишкового тракту.

Автор розробив удосконалену індивідуалізовану методику профілактики стресових гастродуоденальних виразок: при вихідному рівні середньодобового значення інтрагастрального $\text{pH} > 2.5$ пацієнти не потребують застосування медикаментозної профілактики стресових виразок, у пацієнтів з вихідним рівнем середньодобового інтрагастрального $\text{pH} < 2.5$, рекомендовано медикаментозна профілактика: блокатори H_2 -гістамінових рецепторів забезпечують середньодобовий pH шлункового вмісту на рівні 4.54-3.85, а блокатори протонної помпи – 5.90-5.37.

Дисертант продемонстрував, що рівень стресових гормональних порушень та стресової гіперглікемії більш виражений у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими, хто вижив, та глибина коми при надходженні до стаціонару має зворотну кореляцію з рівнем кортизолемії.

Автор довів, що пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу з летальним прогнозом мають більш високий рівень артеріального тиску та частоти серцевих скорочень за перші три доби лікування, порівняно з пацієнтами, які виживають.

Практичне значення дисертаційної роботи

Автор рекомендує призначення блокаторів протонної помпи або блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів, залежно від показника середньодобового інтрагастрального pH . При цьому час введення препарату регулюється таким чином, щоб максимум дії співпадав з періодом максимального зниження pH .

Впровадження в клінічну практику рекомендацій, отриманих в результаті проведення даного наукового дослідження дозволить цілеспрямовано призначати антисекреторні препарати, залежно від рівня інтрагастрального pH та запроваджувати раннє ентеральне харчування у даного контингенту хворих.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в роботу лікувальних закладів міст Харкова та Львова, а також у педагогічний процес у Харківському національному медичному університеті та у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота лобойка К.М., є самостійною закінченою науковою працею, яка заснована на результатах клінічних та інструментальних досліджень. Мета наукового дослідження сформульована чітко, з мети дослідження логічно витікають основні завдання. Методи обстеження пацієнтів та комплекс клініко-інструментальних методик відображають сучасний рівень інструментальних, клінічних, функціональних та статистичних методів дослідження.

Автором обстежено 100 пацієнтів, проведено аналіз патологоанатомічного обстеження 41 трупу померлих пацієнтів.

Аналіз отриманих результатів та узагальнення висновків дисертації проведені дисертантом коректно, на основі власних отриманих результатів дослідження. Дисертантом проаналізовано достатній об'єм наукової літератури. Викладені в дисертації положення і висновки базуються на фактичному матеріалі, є обґрунтованими і логічно витікають з отриманих результатів дослідження. При виконанні роботи забезпечена єдність вимірювань. Достовірність отриманих результатів дослідження підтверджена шляхом обробки відповідними стандартними статистичними методами. Висновки достатньо аргументовані результатами власного дослідження.

Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках друкованого тексту та складається з вступу, огляду літератури, описання матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, ілюстрована 39 малюнками та 29 таблицями.

Список використаної літератури містить 204 джерела, з них 38 кирилицею та 166 латиницею.

Оцінка змісту роботи та її завершеності

Дисертаційна робота побудована класично та включає вступ, огляд літератури, описання матеріалів та методів дослідження, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації.

У вступі автор описує суть проблеми з обраної теми, чітко визначає мету роботи, основні завдання, об'єкт та предмет дослідження.

У *першому розділі* автор аналізує дані сучасної літератури щодо епідеміології, основних методів інтенсивної терапії пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, причини та фактори, що сприяють розвитку гастродуоденальних стресових виразок, основні методи профілактики стресових виразок у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, а також можливості інтрагастральної рН-метрії.

Розділ 2 містить загальну характеристику пацієнтів та методів дослідження. Автором визначені чіткі критерії включення та не включення до дослідження. Описаний дизайн дослідження. Наведені методи статистичного аналізу результатів.

В *третьому розділі* роботи автор приводить описання плазмового рівня пролактину, кортизолу та глюкози в групах та підгрупах дослідження. Результати дослідження доводять ступінь виразності стресу у пацієнтів з інсультом на ґрунті ендокринно-метаболічних проявів стресової реакції

організму. Автором виявлений більш виражений рівень стресових гормональних порушень у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими, хто вижив. Дисертант продемонстрував, що більш високий рівень стресової гіперглікемії асоціюється з летальним прогнозом у пацієнтів з мозковим інсультом в коматозному стані.

Розділ 4 «Гемодинамічні показники пацієнтів у коматозному стані на тлі гострого порушення мозкового кровообігу», в якому проаналізовані гемодинамічні показники в залежності від прогнозу хвороби та залежно від глибини коми. Виявлено, що пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу які згодом померли, мають більш високий рівень артеріального тиску та частоти серцевих скорочень за перші три доби лікування у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з пацієнтами, які виживають. Дискусії стосовно оптимального рівня артеріального тиску у пацієнтів з інсультом досі тривають. Автор продемонстрував, що підвищений рівень АТ за перші три доби лікування у ВІТ асоціюється з летальним прогнозом у цих пацієнтів.

Розділ 5 містить аналіз показників інтрагастрального рН в залежності від прогнозу захворювання, результату тесту на гелікобактер, методу профілактики стресових гастродуоденальних виразок. Автор вперше застосував інтрагастральний рН-моніторинг для оцінки ефективності методів профілактики стресових виразок. Результати роботи доводять необхідність індивідуалізованого підходу в призначенні медикаментозних засобів для профілактики стресових виразок у хворих з ГПМК.

В 6-у розділі роботи викладено результати патоморфологічних досліджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у померлих пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, а саме, результати патологоанатомічних досліджень 41 померлого пацієнта. Проведений ретельний аналіз впливу інтрагастрального рН, методу профілактики, рівня стрес-маркерів, носійства *Helicobacter pylori* на інцидентність стресових ерозій. Показано, що стресові ураження виникають у 9.7% пацієнтів у коматозному стані на тлі мозкового інсульту з летальним прогнозом, незалежно від методу профілактики, носійства *Helicobacter pylori*, рівня інтрагастрального рН.

Розділ 7 містить аналіз та узагальнення результатів дослідження, порівняння власних результатів з даними літератури.

Висновки зроблені на основі власних результатів досліджень, науково обґрунтовані.

Практичні рекомендації сформульовані чітко та ґрунтуються на результатах проведеного дослідження.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій у публікаціях

Автором опубліковано 11 робіт, у тому числі 6 наукових статей в журналах (з них 2 – без співавторів), ліцензованих ДАК України для публікацій результатів дисертаційних робіт (в тому числі 1 журнал входить до бази Scopus), 4 тези (з них 2 – одноосібно) в матеріалах з'їздів та конференцій, отриманий 1 патент України на корисну модель. Результати роботи доповідались на всеукраїнських та міжнародних наукових форумах.

Друковані праці повністю висвітлюють основні положення дисертаційної роботи. Автореферат відповідає вимогам ДАК України, відповідає дисертаційній роботі та відображає суть проведених досліджень і розкриває зміст дисертації.

Зауваження щодо дисертації та автореферату

Дисертація та автореферат оформлені згідно діючих вимог до кандидатських дисертацій, що вимагає ДАК України. Принципових зауважень до мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації, змісту та інтерпретації результатів досліджень, проведених у дисертаційній роботі, не маю. Виявлені недоліки в оформленні дисертації:

1. Дослідження присвячене питанням профілактики стресових виразок у пацієнтів з ГПМК, в той час, як сама назва роботи охоплює набагато більший контингент хворих (всі пацієнти без свідомості).
2. Наведені епідеміологічні данні щодо офіційної статистики МОЗ України стосовно поширеності ГПМК є застарілими (2011 рік).
3. В огляді літератури багато уваги приділено методам ерадикації *Helicobacter pylori*, що можна було б дещо скоротити.
4. В розділі 2 не наведено розподіл пацієнтів за типом ГПМК (геморагічний або ішемічний), в той час, як об'єктом дослідження є гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом.
5. Деякі підрозділи роботи, а саме 3.1, 3.2, 3.3, 5.1 закінчуються безпосередньо рисунком, бажано закінчувати розділ/підрозділ текстовим описанням отриманих результатів.
6. Розділ 5 виглядає перевантаженим результатами інтрагастрального рН-моніторингу, тому можна було б його розділити на два та представити результати окремо в залежності від носійства *Helicobacter pylori* та від методу профілактики стресових виразок.

Відмічені вище зауваження не мають принципового характеру і не знижують цінності даного дослідження, отриманих результатів, їх аналізу та зроблених автором узагальнень.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Чи включали в дослідження пацієнтів з ГПМК за геморагічним типом?
2. Чи може бути рівень кортизолу предиктором (прогностичним фактором) летальності у пацієнтів з ГПМК?
3. Який середній термін перебування на лікуванні у ВАІТ пацієнтів, які згодом померли?
4. Яким Ви бачите місце препаратів вісмуту в профілактиці стресових виразок та чому Ви не застосовували данні препарати у пацієнтів з позитивним хілак-тестом?
5. Як Ви можете пояснити досить низький рівень інфікування *Helicobacter pylori* серед пацієнтів включених в дослідження – 11%, в той час, як згідно даних літератури, частота інфікування даним збудником коливається від 25% в розвинених країнах до 70-75% в країнах, що розвиваються та пострадянських країнах?
6. Чи проводили ентеральне харчування пацієнтам груп БІПІ та ГБ?
7. Які режими дозування препаратів груп БІПІ та ГБ Ви застосовували та чи впливав інтрагастрального рН на час введення антисекреторних препаратів?
8. Як Ви розраховували потребу в нутрієнтах та які харчові суміші застосовували при проведенні ентерального харчування пацієнтам включеним в дане дослідження?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота ЛОБОЙКА Костянтина Миколайовича «Профілактика стресових гастродуоденальних виразок у хворих в коматозному стані», виконана під керівництвом д.мед.н., професора Фесенко Улболган Абдулхамітівни та подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія є завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення конкретного наукового завдання, а саме оптимізації методів профілактики стресових уражень гастродуоденальної ділянки у хворих в стані коми внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу та має істотне значення для інтенсивної терапії.


За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним значенням та практичним значенням робота цілком відповідає вимогам пп. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету міністрів України №656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), що стосується

кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Офіційний опонент

**професор кафедри анестезіології
та інтенсивної терапії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**

09 жовтня 2017 року


С. Дубров
