

## **ВІДЗИВ ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти Курсова Сергія Володимировича на дисертацію доцента кафедри хірургії №1 курсу анестезіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова кандидата медичних наук Семененка Андрія Ігоровича «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті (експериментальне та клінічне дослідження)» що подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія**

**Актуальність теми.** Відповідно даним Всесвітньої організації охорони здоров'я на інсульт щорічно хворіють біля 15 млн. осіб. Причому 5 млн. на рік вмирає, а ще 5 млн. хворих на тривалий час, або на завжди стає недієздатними. Тільки в США на інсульт страждає 795 000 осіб. З них 185 000 страждає на повторний інсульт. В 82-92% випадків інсульт розвивається за ішемічним типом.

У Європі летальність від інсульту коливається від 63,5 (Швейцарія) до 273,4 (Росія) на 100 тис. населення. В Україні цей показник значно вищий: серед чоловіків — у 1,5, жінок — у 2 рази. В Україні у 2010 р. від цереброваскулярних захворювань померли 101 349 осіб, або 221,4 на 100 тис. населення, з них від інсульту — 39 694; смертність від інсульту становила 86,7, в той час як в інших країнах — 37-47. Наприклад в Україні він вищий у 5,8 рази, ніж у Франції. Встановлено, що ішемічний інсульт серед дорослого населення та осіб працездатного віку на 100 тис. населення становив 57,0 і 9,9 відповідно.

Розвиток інсульту часто асоційований не тільки із втратою свідомості, проте і з виникненням центрогенної недостатності життєво важливих функцій організму. При інсульті значно погіршуються численні



компоненти процесів обміну. Отже, хворі на інсульт часто потребують лікування в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ), де є можливість протезування та підтримки зазначених життєво важливих функцій, а також активного коригуючого втручання в процеси обміну під контролем інтенсивного лабораторного обстеження.

Головним механізмом формування ішемічного мозкового інсульту є мозкова гіперперфузія і тяжка гіпоксія (ішемія) циркуляторного походження. Тяжка гіпоксія не тільки зумовлює порушення функцій нейронів та впливає на їх інтегральну взаємодію, проте також сприяє виникненню запального процесу й погіршенню функціонування мітохондрій, внаслідок чого обмежується постачання тканини головного мозку енергією. Інфузійна терапія здатна не тільки покращувати кровообіг і сприяти зростанню доставки кисню до нейронів, але й впливати на динаміку процесу запалення та сприяти відновленню ефективного енергоутворення. Проте провідні принципи інфузійної терапії у хворих на мозковий інсульт ще й досі чітко не розроблені. Так, Наказ №602 (03.08.2012) МОЗ України не містить всеосяжних рекомендацій щодо особливостей проведення інфузійної терапії при ішемічному мозковому інсульті в умовах стаціонару.

Отже, напрям роботи Семененка А.І. є надзвичайно актуальним і таким, що за концепцією цілком відповідає рівню дослідження на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю «анестезіологія та інтенсивна терапія».

**Наукова новизна.** Наукова новизна роботи полягає в тому, що автором вперше дано докладне наукове обґрунтування доцільності застосування при лікуванні хворих на ішемічний інсульт інфузійної терапії, до складу якої включено комбінований розчин гідроксиетилкрохмалю 130/0,4 та ксилітол.

Шляхом докладного порівняльного вивчення впливу різних схем інфузійної терапії (що включала введення фізіологічного розчину NaCl, гіпертонічного розчину манітолу, розчину гідроксиетилкрахмалю 130/0,4 та комбінованого гіперосмолярного розчину на основі ГЕК 130/0,4 та ксилітолу) на:

- 1) клінічний перебіг ішемічного інсульту;
- 2) прогресування ішемії та патологічні зміни, що зумовлені феноменом ішемії / реперфузії;
- 3) стан церебрального кровообігу;
- 4) процеси запальної реакції, що викликані гіпоксією;
- 5) динаміку процесів вільнорадикального окислення;
- 6) формування та тяжкість мітохондріальної дисфункції;
- 7) нейрональне енергозабезпечення;
- 8) кислотно-лужний стан організму;
- 9) компенсацію функціонування системи згортання крові;

в умовах експериментального ішемічного інсульту впевнено доведено переваги останньої схеми.

**Практичне значення роботи.** Полягає в покращенні результатів лікування хворих на ішемічний інсульт. На основі результатів дослідження розроблено практичні лікувальні рекомендації, які впроваджено в практику роботи ВІТ провідних неврологічних клінік України. Розроблено, узгоджено та опубліковано два інформаційні листи для поширення інформації серед фахівців з інтенсивної терапії та неврології в інших клінічних закладах.

**Апробація матеріалів дисертації.** Результати дослідження представлено на провідних наукових форумах фахівців з анестезіології та інтенсивної терапії.



**Публікації.** За результатами дослідження опубліковано 39 праць, з них 24 статті у фахових наукових виданнях, 3 деклараційних патенти України на корисну модель, 12 тез доповідей у матеріалах з'їздів і конференцій.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень.** Дисертаційне дослідження ґрунтується на застосуванні комплексу наукових методик, що є сучасними, інформативними та ефективно віддзеркалюють процеси, що вивчаються. Роботу виконано на достатній кількості матеріалу, щоб провести ефективний статистичний аналіз. В процесі статистичного аналізу, який був проведений за допомогою комп'ютерних технологій, коректно забезпечено перевірку комплексу показників досліджуваних груп на відповідність класичному гаусовому розподілу та обрано критерії множинного порівняння. Результати представлено у вигляді ( $M \pm m$ ), а також з приведенням значень медіани та 25% і 75% кватилів. Достовірність даних в багатьох таблицях підкріплена висвітленням значення вірогідності збігу подій (результатів)  $p$ . Показано динаміку показників в порівнянні з їх стартовими значеннями у відсотках. Інформація добре зрозуміла до сприйняття. Таблиці, в яких представлено 100% досліджуваного матеріалу, мають всі потрібні примітки і роз'яснення. Розмірність фізичних величин від початку представлення результатів до самого кінця роботи збережена. Отже, всі наукові положення, що виведені в дисертації, є достовірними та добре обґрунтованими. При обробці інформації застосовані офіційно отримані програми, що ліцензовані розробниками.

**Оцінка змісту та оформлення дисертації.** Дисертацію представлено на 334 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація має титульний аркуш,

зміст, перелік умовних позначень, основну частину та список літературних джерел, з них 209 – кирилицею та 235 – латиницею.

Основна частина дисертації складається із: вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Об'єм дисертації відповідає вимогам та потрапляє у межі 11-13 авторських аркушів. Отже структура дисертації Семененка А.І. відповідає вимогам Міністерства освіти і науки України.

У «вступі» автор лаконічно висвітлює актуальність дослідження, виводить його мету та завдання, представляє наукову новизну та практичну цінність результатів дослідження, а також його зв'язок з науковими програмами, планами та темами. Вступ містить інформацію про об'єкт, предмет і методи дослідження, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, публікації за темою дослідження і, наприкінці, дані про об'єм та структуру дисертації.

Літературний огляд розміщений на 42 сторінці тексту і за змістом цілком відповідає спрямованості дослідження, що виконано. В літературному огляді переконливо висвітлено актуальність проблеми лікування хворих на ішемічний інсульт в світі та в Україні, подано основні патогенетичні механізми розвитку інсульту та пошкодження нейронів головного мозку в умовах тяжкої ішемії. Автор дослідження впевнено наполягає й обґрунтовує потребу в забезпеченні ефективної реперфузії та розбирає головні шляхи її досягнення в тих випадках, коли не доступна або протипоказана тромболітична терапія. Далі автором розглянуті всі доступні в Україні заходи для проведення інфузійної терапії. Вони поділяються за фізико-хімічними властивостями. Показано переваги й недоліки, включаючи показання та протипоказання для використання зазначених розчинів. Розумно обґрунтовано вибір розчинів для експериментального дослідження та подальшого клінічного застосування.



Розділ «матеріали і методи дослідження» містить опис методик експериментальних та клінічних досліджень. Методики експериментальних досліджень дуже якісно висвітлено. Спрямованість та особливості проведення кожної з методик підкріплюється посиланнями на відповідні джерела інформації, де технології виконання зазначених методик докладно представлено. Чітко розкрито методи проведення статистичної обробки результатів дослідження.

В третьому розділі представлено матеріали експериментальної частини дослідження, яка присвячена вивченню лікувальної ефективності досліджуваних інфузійних заходів на перебіг експериментальної церебральної ішемії. Розкрито вплив інфузійної терапії, що проводилася при ішемічному мозковому інсульті, на виживаність тварин, церебральну гемодинаміку, стан артеріального та центрального венозного тиску, сатурацію артеріальної крові киснем, неврологічний стан та концентрацію маркерів ураження ЦНС, а також на відсоток фрагментації ДНК, що визначає тяжкість проявів церебральної мітохондріальної дисфункції в умовах ішемічного ураження головного мозку.

В четвертому розділі дисертації, де висвітлені дослідження метаболічних процесів в головному мозку та крові щурів за умов церебральної ішемії на тлі фармакотерапії фізіологічним розчином NaCl, ГЕК 130/0,4 та гіперосмолярним розчином на основі ГЕК 130/0,4 та багатоатомного спирту ксилітолу, представлені результати визначення у гомогенатах мозку вмісту:

- аденілових нуклеотидів;
- лактату та пірувату;
- дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів;
- активності глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази та каталази;

- нітратів в процесі метаболізму амінокислоти аргініну.

Представлено дані про зазначені біохімічні зсуви як в умовах ішемії, так і на тлі ішемії / реперфузії. Також розглядаються показники формули крові та коагулограми, включаючи протромбіновий час, протромбіновий індекс, концентрацію фракцій фібриногену та результати постановки етанолового тесту.

Розглянуто динаміку показників кислотно-лужного стану, включаючи напруження кисню та вуглекислого газу, актуальний та стандартний бікарбонат, а також буферний ексцес. Впевнено доведено, що найкращі результати спостерігалися при застосуванні для інфузійної терапії комбінованого гіперосмолярного розчину на основі ГЕК 130/0,4 та ксилітолу.

В п'ятому розділі роботи міститься численна інформація про проведення порівняльної оцінки лікувальної дії зазначених розчинів на зміни структури сенсомоторної кори щурів на тілі модельованої ішемії / реперфузії. Ретельно описано гістологічні зміни мозку на тлі експериментального ураження та вплив на ці зміни інфузійної терапії.

Шостий розділ дисертації присвячено її клінічній частині. Проведено аналіз летальності та виживаності на основі ретроспективного вивчення матеріалу та проспективного дослідження. Кореляційний аналіз із різноманітними показниками, що є актуальними для неврологічного контингенту пацієнтів, показав очікувану високу щільність зв'язку із оцінкою тяжкості стану за спеціальними шкалами, наявністю гіпертермії та іншими проявами катаболізму.

Наприкінці, сьомий розділ роботи містить дані про вивчення впливу досліджуваних схем інфузійної терапії на показники гемодинаміки та неврологічний статус пацієнтів з гострою церебральною ішемією. Висвітлено динаміку оцінки за неврологічними шкалами, концентрацію активності маркерів нейродеструкції, присутність високої концентрації



речовин, що асоційовані із розвитком ендотеліальної дисфункції, результати доплерографії.

Аналіз й узагальнення результатів проведених досліджень представлено на 24 сторінках. Він дуже ретельний і його обсяг не регламентується. Головне, що обсяг роботи відповідає встановленим вимогам.

Висновки роботи відповідають завданням, що встановлені на початку дослідження. Практичні рекомендації надають можливість практичним лікарям чітко застосовувати найцінніші розробки дисертаційного дослідження в клінічній практиці для покращення виживаності пацієнтів з ішемічним інсультом.

Перелік літератури, що використана, показує, що автор дослідження використовував у якості орієнтирів самі останні сучасні наукові дослідження й розробки.

**Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій у публікаціях.** Результати дисертаційного дослідження повноцінно висвітлено в наукових публікаціях автора. Аналогічних досліджень та ознак плагіату при прицільному пошуку інформації в Інтернеті не знайдено.

**Зауваження до дисертації та до автореферату.** Зауваження не є принциповими. Але автору потрібно відповісти на цілу ланку запитань. От головні з них:

- чому для оцінки мозкової гемодинаміки були використані лише дослідження кровообігу в екстракраніальних артеріях, адже потужність доплерографії дозволяла виявляти порушення інтракраніального кровообігу;



- яку діагностичну цінність має застосування BIS-монітору у хворих з синдромом гострої церебральної недостатності;
- чому в перші 24 години від початку інсульту для хворих було застосоване досить агресивне ентеральне введення рідини, адже в Наказі №602 (03.08.2012) МОЗ України Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» ентеральне харчування рекомендується починати на 2-3 добу захворювання (с.37 Протоколу МОЗ №602 (2012)).

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація Семененка А.І. «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кобеляцького Ю.Ю., є завершеним самостійним науковим дослідженням, що присвячене актуальним питанням оптимізації інтенсивної терапії у хворих на ішемічний мозковий інсульт. Використані методики є сучасними і науково обґрунтованими, дослідження проведені на достатній кількості матеріалу. Автором роботи отримані нові науково обґрунтовані результати, які дозволяють підвищити ефективність лікування пацієнтів з ішемічним мозковим інсультом. Матеріали дисертаційного дослідження повноцінно представлено в спеціалізованих наукових виданнях та на наукових форумах з анестезіології та інтенсивної терапії. Основні положення та висновки дисертації витікають з отриманих результатів. Автореферат дисертації цілком відбиває її основні положення та відповідає встановленим вимогам.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, методологічним рівнем докторська дисертація Семененка А.І. на тему «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті» повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових

ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 та №656 від 19.08.2015, а автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

**ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:**

**доктор медичних наук, професор  
кафедри медицини невідкладних  
станів та медицини катастроф  
Харківської медичної академії  
післядипломної освіти**



**С.В.Курсов**