

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Підгірного Ярослава Михайловича на дисертаційну роботу Семененка Андрія Ігоровича: «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті (експериментальне та клінічне дослідження)», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

1. Актуальність обраної теми

Інсульт сьогодні стає основною соціально-медичною проблемою. Серед всіх видів інсультів домінують ішемічні ураження мозку, які складають 70–85% серед усіх гострих порушень мозкового кровообігу. Щорічно в світі церебральний інсульт переносять майже шість мільйонів осіб (за даними ВООЗ, у розвинутих країнах світу щорічно реєструють від 100 до 300 інсультів на кожні 100 тис. населення), а в Україні більше 125 тис. Рівень смертності від інсульту в Україні у 2,5 рази перевищує відповідні показники західноєвропейських країн і має тенденцію до подальшого зростання. Слід зазначити, що 35% мозкових інсультів трапляються в осіб працездатного віку. Більшість пацієнтів, що перенесли інсульт і вижили, стають непрацездатними через інвалідність, а 20–25% із них до кінця життя потребують сторонньої допомоги у повсякденному житті. У найближче десятиліття експерти ВООЗ прогнозують подальший ріст кількості мозкових інсультів. Відповідно до прогнозів у 2020 році захворюваність інсультом зросте на 25%, що обумовлено постарінням населення планети і ростом розповсюдженості в популяції таких факторів ризику як артеріальна гіпертензія, ожиріння, хвороби серця, цукровий діабет, куріння тощо. Летальність у хворих з інсультами значною мірою залежить від умов лікування в гострому періоді ГПМК. Рання летальність після інсульту складає 35%. У стаціонарах летальність складає 24%, а в осіб, які лікувалися в домашніх умовах – 43%. В Україні тяжкій інвалідності в осіб, які перенесли інсульт сприяє мала кількість екстренно госпіталізованих хворих (менше 30%), відсутність палат інтенсивної терапії в неврологічних відділеннях багатьох стаціонарів. ГПМК посідає друге місце серед причин смерті (після гострих недуг серця).

Інсульт сьогодні є основною причиною інвалідизації населення. Інвалідами стають 70–80%, які вижили після інсульту, а 20–30% із них потребують постійної сторонньої допомоги. Для набуття оптимальної самостійності пацієнтові в житті потрібна допомога фахівців фізичної реабілітації.

На сучасній стратегії лікування і профілактики ішемічного інсульту суттєво позначилися результати доказової медицини. Останніми роками проведено багато мультицентрових досліджень, дані яких дали можливість сформулювати головні стратегічні напрями надання допомоги хворим із ішемічним ГПМК та були покладені в основу клінічних настанов. На сьогодні згідно даних доказової медицини, що висвітлені в протоколах по лікуванню ГПМК за ішемічним типом

найбільш ефективним сучасним лікуванням гострого ішемічного інсульту є тромболітична терапія, але як показує практика лише невеликий відсоток хворих підпадає під даний метод лікування, адже тромболізіс ефективний в межах 3-4,5 год від початку розвитку захворювання, а проведення його поза межами «терапевтичного вікна» є неефективним.

Виходячи з патогенетичних ланок розвитку ішемічного інсульту безперечно основним в лікуванні даного захворювання є підтримання адекватного кровообігу в зоні ішемічного пошкодження, адже якщо кровообіг на фоні ішемічного пошкодження буде неадекватним, то зона ішемії буде збільшуватись, що буде супроводжуватись відповідними ускладненнями з боку ЦНС та в результаті призведе до смерті хворого чи важкої інвалідизації.

Основний елемент забезпечення відповідного кровообігу в зоні ішемії – це адекватна гемодинаміка, яка базується перш за все нормальному об'ємі циркулюючої крові та стабільному водно-електролітному балансу. Моніторинг показників водно-електролітного балансу пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом є неодмінною складовою у лікуванні таких хворих. При порушеннях водного балансу протягом перших 24 год від початку інсульту рекомендується застосування ізотонічного розчину натрію хлориду, у той час як введення розчинів глюкози з цією метою не рекомендується згідно останніх рекомендацій. З існуючих досліджень не можливо однозначно сказати, що доцільніше: створення гіпер- чи ізоволемічної гемодилуції; які розчини найкраще застосовувати у комплексі інтенсивної терапії хворих з ішемічним інсультом. Виходячи з існуючих сучасних рекомендацій не існує чіткого алгоритму інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті.

Тому, пошук високоефективних, надійних схем інфузійної терапії з мінімальними побічними ефектами в складі інтенсивної терапії, що могли б зменшити смертність та ступінь інвалідизації хворих з ГПМК за ішемічним типом є проблемою сучасної інтенсивної терапії. Саме вирішенню даної проблеми присвячене дисертаційне дослідження А.І. Семененка, що є свідченням вагомості актуальності.

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, практичних рекомендацій сформульованих у дисертації.

Дослідження виконано на високому науковому рівні. Під час його здійснення отримано науково обґрунтовані нові результати, які в сукупності допомагають у вирішенні важливої наукової проблеми, спрямованої на підвищення ефективності інтенсивної терапії при лікуванні хворих з ГПМК за ішемічним типом за допомогою нових, безпечних та ефективних стратегій інфузійної терапії.

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт (НДР), що виконувались спільно в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та Вінницькому національному медичному університеті (ВНМУ)

ім. М.І. Пирогова МОЗ України: “Експериментальне обґрунтування ефективності комплексних інфузійних препаратів на моделях гострого порушення мозкового кровотоку», що є фрагментом планової НДР на тему «Обґрунтувати створення та застосування колоїдно-гіперосмолярних плазмозамінників та розчинів для консервування і ресуспендування еритроцитів» (КПКВ 6561040, № держреєстрації 0113U003167) та “Експериментальне обґрунтування ефективності комплексних інфузійних препаратів на моделях гострого порушення мозкового кровотоку», що є фрагментом планової НДР на тему «Обґрунтувати застосування та вивчити ефективність нових комплексних колоїдних інфузійних препаратів (лабораторно-експериментальне і клінічне дослідження)» КПКВ 6561040, № державної реєстрації 0116U000178). Дисертант був співвиконавцем зазначених тем.

Матеріали дисертації отримано в достатній кількості спостережень і на високому методичному рівні з використанням сучасних методик, комплексне використання яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів.

Вперше деталізовано та патогенетично обґрунтовано високу ефективність ІТ в складі інтенсивної терапії в ранній період ГПМК за ішемічним типом, тактика якої підтверджена в експерименті та доведена в клініці. Вперше клініко-експериментально підтверджено доцільність використання комбінованих ІР з поліфункціональними властивостями при інтенсивній терапії ГПМК за ішемічним типом. Експериментально доповнено та клінічно уточнено наявність терапевтичного ефекту при лікувальному введенні колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5%, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130 та ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl при гострому ішемічному інсульті.

В роботі вперше вивчено та обґрунтовано можливість, доцільність та ефективність коригуючого впливу ранньої рідинної ресусцитації колоїдно-гіперосмолярним розчином НАЕС-LX-5% в найгостріший період ГПМК за ішемічним типом, як ІР з поліфункціональною дією. На основі вивчення результатів інфузійної підтримки в складі інтенсивної терапії ГПМК за ішемічним типом доповнені наукові дані про можливість та доцільність використання комбінованих препаратів, що володіють поліфункціональними властивостями впливу на перебіг гострого ІМІ.

Доповнені наукові дані, що захисні механізми поліфункціональної дії інфузійної терапії в складі інтенсивної терапії найгострішого періоду ІМІ базуються на усуненні: дегідратації, енергодефіциту, ЕД, метаболічного ацидозу, корекції антиоксидантно-оксидантної системи, збереженні цитоархітекτονіки ГМ, зменшенні набряку та нейродеструкції мозку, зменшенні апоптозу, корекції реології крові.

Проведене наукове дослідження дозволило розробити нові та удосконалити існуючі стратегії інфузійної терапії в складі інтенсивної терапії хворих з гострим

ішемічним інсультом, що дозволило знизити стаціонарну летальність та зменшити неврологічний дефіцит у пацієнтів з даною патологією. Отримані дані щодо лікувального введення колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5%, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl та гіперосмолярного розчину маніту дають можливість удосконалити та оптимізувати інтенсивну терапію хворих з ГПМК за ішемічним типом. Проаналізована доцільність використання різних видів ІР при ГПМК, визначено найбільш ефективна стратегія та методики її застосування при даній патології. Розроблена та впроваджена в клінічну практику стратегія найбільш ефективної інфузійної терапії в складі інтенсивної терапії ГПМК за допомогою 2-х інформаційних листів.

У висновках та практичних рекомендаціях викладено найбільш важливі наукові результати, одержані в дисертаційній роботі, значення їх для науки й практики, що обґрунтовує достовірність результатів. Узагальнюючі дані відповідають отриманому фактичному матеріалу.

Основні положення дисертації доповідалися й одержали позитивну оцінку на численних наукових та науково-практичних форумах.

За результатами дисертації 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.

3. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Семененка Андрія Ігоровича «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті (експериментальне та клінічне дослідження)» є завершеним науковим дослідженням. Отримані в ній результати дають змогу розширити уявлення щодо можливостей колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5%, колоїдно-ізоосмолярного розчину гідроксиетилкрохмаль 6% 130/04, гіперосмолярного розчину маніт 15% та ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl у складі запропонованих схем інфузійної терапії в комплексі інтенсивної терапії хворих з ГПМК за ішемічним типом.

Дисертаційна робота Семененка Андрія Ігоровича викладена на 334 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел, з них 209 – кирилицею та 235 – латиницею. Робота ілюстрована 44 рисунками та 50 таблицями.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми, формулює мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, представляє наукову новизну і практичну цінність проведеного експериментального та клінічного дослідження.

Структурований **огляд літератури** доволі ґрунтовно охоплює патогенез розвитку гострого порушення мозкового кровообігу, основні позитивні та негативні аспекти застосування різних груп інфузійних препаратів. Перелік інфузійних

розчинів та їх властивостей свідчить про існування дискусійних та невирішених питань щодо їх застосування. Доволі ґрунтовно подано інформацію, про перспективи застосування препаратів на основі гідроксиетилкрохмалю та гіперосмолярних розчинів в комплексі інтенсивної терапії даної нозології.

Загалом, огляд літератури демонструє добру обізнаність здобувача з проблемою. Автор достатньо концентрує увагу на розбіжностях у літературних джерелах, на неясних і невирішених питаннях.

Розділ «**Матеріали і методи дослідження**» свідчить, що автором застосовано адекватні і сучасні методи досліджень. У цьому розділі наведено перелік методик, які були застосовані при виконанні дисертаційної роботи.

Результати власних досліджень викладено доволі чітко в експериментальній та клінічних частинах дисертації, інформація викладена аргументовано, ілюстрована таблицями та рисунками, кожний розділ закінчується обґрунтованими висновками.

Розділ 3 є експериментальним, що присвячений перш за все терапевтичній оцінці ефективності досліджуваних інфузійних розчинів в різних дозах та режимах введення на моделі гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у щурів. Далі в розділі експериментально висвітлюється вплив досліджуваних схем інфузійної терапії на: церебральну та центральну гемодинаміку щурів на фоні ГПМК. Оцінка ефективності ізосмолярного 0,9% розчину NaCl, колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5%, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130 за показниками летальності, когнітивних функцій та динамікою неврологічного дефіциту в умовах ГПМК висвітлена в підрозділі 3.3, що є достатньо обґрунтованим. Підрозділ 3.4 присвячений динаміці процесів нейродеструкції в головному мозку на фоні проведеної інфузійної терапії при ГПМК за ішемічним типом. Результати дослідження чітко показали ефективність різних схем інфузійної терапії при гострій церебральній ішемії на основі використання сучасних маркерів нейродеструкції.

Розділ 4 демонструє зміни метаболічних процесів в головному мозку та крові щурів за умов гострої церебральної ішемії на тлі фармакотерапії: 0,9% NaCl, HAES-LX-5% та ГЕК 130. Важливо відмітити виконання автором двох різних моделей ГПМК: ішемії та ішемії-реперфузії та проведення біохімічних досліджень головного мозку на фоні диференційованої інфузійної терапії. Автор чітко доводить ефективність запропонованих схем інфузійної терапії в комплексі інтенсивної терапії на двох моделях ГПМК, що є важливим, так як це дає можливість застосування даних розчинів в складі інтенсивної терапії, як після тромболітичної терапії так і без неї. Кожен лікар розуміє, що інфузійна терапія безперечно впливає на реологічні властивості крові та кислотно-основний стан, а їх роль на перебіг гострої церебральної безперечно величезна. Підрозділ 4.3 та 4.4 присвячені саме

впливу досліджуваних розчинів на реологічні та кислотно-основні властивості крові та їх вплив на перебіг ГПМК.

Розділ 5 останній розділ, що присвячений експериментальній частині дослідження. В ньому висвітлено морфологічні особливості головного мозку щурів та порівняльна характеристика впливу різних інфузійних розчинів на перебіг ГПМК по ішемічному типу. Результати дослідження дали додаткові докази високої терапевтичної ефективності застосування інфузійної терапії при ГПМК за ішемічним типом, що проявлялось гальмуванням деструктивно-дистрофічних процесів в головному мозку дослідних тварин.

Клінічна частина дослідження складається з ретроспективного та проспективного дослідження. **Розділ 6**, а саме підрозділ 6.1 висвітлює ретроспективну частину дослідження, що аналізує зв'язок летальності пацієнтів при гострому порушенні мозкового кровотоку за ішемічним типом з лабораторно-функціональними показниками. Автор в даному дослідженні показує, що в якості прогностичних маркерів та критеріїв ефективності терапії ГПМК слід зосередити свою увагу на таких показниках як: систолічний артеріальний тиск, фібриноген В, неврологічний статус за ШКГ, рівень сечовини. Проспективна частина дослідження безпосередньо висвітлює вплив експериментально визначених схем інфузійної терапії в клінічній практиці, чому і присвячено частини розділу 6, а саме 6.2-6.4 та розділ 7.

Проспективна частина розділу 6 аналізує показник летальності чотирьох груп пацієнтів з гострим ішемічним інсультом в умовах стаціонару після диференційованої інфузійної терапії різними розчинами і це є одна з основних частин дисертаційного дослідження, так як саме показник смертності є одним з основних критеріїв ефективності інтенсивної терапії. Цікавим є те, що саме в групі з манітом смертність пацієнтів є одною з найвищих, адже нам відомо, що саме маніт входить в рекомендації по лікуванню хворих з ГПМК за ішемічним типом, як розчин для боротьби з набряком головного мозку. Не дивлячись на те, що досить часто в літературних джерелах ми зустрічаємо дані, що отримані результати в експериментальному дослідженні часто не відображаються в клінічній практиці послідувачі дослідження гемодинамічних показників та показників кислотно-лужної рівноваги показують схожу динаміку змін як в експерименті так і в клініці, що висвітлено в підрозділах 6.3 та 6.4.

В першій частині **розділу 7** здобувач наводить цікаві дані, щодо оцінки терапевтичної ефективності застосування досліджуваних схем інфузійних розчинів у пацієнтів з ГПМК за неврологічними шкалами: FOUR, ШКГ, NIHSS та BIS-індексом, що є дуже важливим, так як саме неврологічна динаміка хворих є другим важливим критерієм ефективності проведеної терапії в контексті інвалідизації хворих з ГПМК. Підрозділ 7.2 є показовим в контексті порівняльної оцінки ефективності терапії за динамікою активності маркерів нейродеструкції головного

мозку та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на фоні корекції різними досліджуваними інфузійними стратегіями. Як відомо, доплерографія судин головного мозку є одним з найбільш розповсюджених та інформативних методів діагностики церебрального кровотоку, що може динамічно оцінити зміни церебрального кровотоку на фоні проведення тої чи іншої схеми інтенсивної терапії. Так, автор наводить отримані результати доплерографії церебральних судин у підрозділі 7.3 з детальним статистичним аналізом отриманих результатів.

Розділ **аналіз і узагальнення отриманих результатів** висвітлює співставлення власних даних з літературними джерелами. Викладений матеріал свідчить про глибоке знання автором досліджуваної проблеми.

Висновки до дисертації науково обґрунтовані лабораторними, експериментальними та клінічними дослідженнями, повністю впливають із отриманих результатів, відповідають поставленим меті та завданням. Викладені доволі чітко, а їх вірогідність не викликає сумніву.

Практичні рекомендації викладені доволі чітко та впливають з отриманих результатів.

Список використаних джерел налічує 444 роботи.

В цілому дисертація є завершеною самостійною роботою, виконана на достатньо високому методичному рівні, отримані результати відповідають меті та завданням дослідження. Зміст автореферату відображає основні положення дисертаційної роботи

Принципових заперечень робота не викликає.

В той же час, існує низка зауважень:

1. По тексту зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки.
2. В переліку мовних скорочень не представлено всі їх варіанти, що потім зустрічаються по тексту.
3. Не слід було деталізувати загальновідомі методики лабораторної діагностики в «Матеріалах та методах», а лише представити їх короткий зміст з джерелом посилання.
4. В розділі «Аналіз та узагальнення результатів» не завадило б зробити акцент на цитопротекторний ефект досліджуваних розчинів при проведенні інтенсивної терапії.
5. Таблиці, які переносяться на іншу сторінку слід оформляти відповідно до вимог ДСТУ.

Висловлені зауваження в основному стосуються оформлення роботи та опису отриманих даних, вони аніскільки не применшують наукову цінність дослідження.

Вважаю за необхідне отримати від дисертанта відповіді на деякі запитання:

1. Чому Ви обрали одними з лабораторних маркерів, що показують ефективність проведеної інтенсивної терапії нейронспецифічну енолазу та

- білок S100, а не нейротрофічний фактор головного мозку, циліарний нейротрофічний фактор чи інші відомі маркери?
2. Чи проводились дослідження алергізуючої дії розчинів НАЕС-LX-5%? Якщо так, то чи відрізняються ці результати від впливу препарату ГЕК 130, який, як відомо, має антигенні властивості.
 3. Чи були випадки виникнення побічних ефектів на введення інфузійних розчинів? Якщо так, то що в подальшому було з цими пацієнтами?

4. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Семененка Андрія Ігоровича «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті (експериментальне та клінічне дослідження)» є сучасним завершеним науковим дослідженням. Сформульовані в дисертації наукові положення, висновки, практичні рекомендації науково обґрунтовані та повністю викладені в опублікованих працях. Дослідження виконано на достатній кількості спостережень і на адекватному методичному рівні з використанням сучасних методик, комплексне використання яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій. Достовірність підтверджується також змістом опублікованих робіт та оприлюдненням матеріалів дисертації на наукових форумах. Структура й зміст дисертації, її оформлення відповідає основним вимогам.

Отже, робота Семененка Андрія Ігоровича «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті (експериментальне та клінічне дослідження)», за актуальністю, об'ємом проведеного дослідження, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною одержаних даних відповідає вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, згідно п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 та №656 від 19.08.2015, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри анестезіології
та інтенсивної терапії ФПДО
Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького МОЗ України



Я. М. Підгірний

