

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Семененко Андрія Ігоровича

«Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті
(експериментальне та клінічне дослідження)»

поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02

при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

за фахом 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія.

Актуальність теми

Інтенсивна терапія гострих порушень мозкового кровообігу має надзвичайно велике не лише медичне, а і соціальне значення, оскільки обумовлює появу великої кількості інвалідизованих хворих, які майже по життєво потребують опіки, реабілітації та адаптації до нових умов життя. Серед усіх видів гострого порушення мозкового кровообігу, на долю саме ішемічних інсультів припадає до 85%. Саме ця когорта хворих, в останні роки, складає основну частку хворих у відділеннях інтенсивної терапії.

В питанні оптимізації інтенсивної терапії задля зменшення інвалідизації та негативних наслідків перенесених ішемічних інсультів, ключову роль відіграє швидко розпочата повноцінна інтенсивна терапія, яка має бути націлена на всі ланки ішемічного каскаду. Серед найменш вивчених і найбільш значущих, поряд з реперфузією і нейропротекцією є інфузійна корекція агрегатного стану крові. Питання проведення інфузійної терапії у хворих з ішемічними ураженнями мозку вивчені поверхово і несистемно, без врахування потенційних можливостей нових інфузійних середовищ, які, з огляду на їх ефекти, могли б створити сприятливе тло для наступної нейрорепарації, а значить зменшити в майбутньому об'єм психо-неврологічного і моторного дефіциту у цієї категорії хворих.

Усе вище викладене свідчить про гостроту вибраної наукової проблеми і, безсумнівно, високу актуальність теми даного дисертаційного дослідження.

Зв'язок теми з державними науковими програмами

Представлена дисертаційна робота 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 є одним із відповідальних співвиконавців вищезазначених тем.

Наукова новизна досліджень та одержаних результатів

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої докторської дисертації слід вказати, що автором:

- вперше встановлено патогенетичні механізми впливу різних схем інфузійної терапії при використанні різних за осмолярністю та якісним складом інфузійних розчинів на перебіг гострої ішемії головного мозку у щурів та хворих з ГПМК за ішемічним типом. Встановлено, що інфузійну терапію за механізмами протекторного впливу на головний мозок можна

- віднести як до первинних, так і до вторинних протекторів за направленістю дії при мозковому інсульті.
- визначено динаміку морфологічних та біохімічних змін головного мозку залежно від вибраної схеми інфузійної терапії, показано прямий вплив верифікованих схем інфузійної терапії на перебіг ГПМК за ішемічним типом.
 - встановлено характер гемодинамічних змін на фоні гострої церебральної ішемії під впливом верифікованих схем інфузійної терапії в магістральних екстракраніальних судинах головного мозку в експерименті та клініці.
 - визначено основні варіанти найоптимальніших схем інфузійної терапії при гострому інсульті на основі аналізу переваг та недоліків цих схем. На основі вивчення результатів інфузійної терапії ГПМК доведено доцільність проведення даної терапії в хворих з гострою церебральною ішемією.
 - в роботі вперше доведено та обґрунтовано наявність корегуючого впливу курсової терапії колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5% в гострий період ГМПК. Максимальний терапевтичний ефект від застосування інфузійної терапії може бути досягнутий лише при її початку в межах «терапевтичного вікна» з послідуєчим його застосуванням упродовж всього гострого періоду ІМІ, найоптимальніше з включенням в схему лікування НАЕС-LX-5%.
 - показано, що захисні механізми правильно підбраної інфузійної терапії при ГПМК включають в себе: усунення дегідратації, енергодефіциту, ендотеліальної дисфункції, метаболічного ацидозу, корекцію антиоксидантно-оксидантної системи, збереження цитоархітектоніки головного мозку, зменшення набряку та нейродеструкції мозку, зменшення апоптозу, корекцію реології крові.
 - вперше експериментально-клінічно обґрунтовано та доведено наявність терапевтичного ефекту у колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-

5%, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130 та ізоосмолярного 0,9% розчину NaCl при гострому ішемічному інсульті та відсутність позитивного впливу гіперосмолярного розчину маніту на перебіг ГПМК. Ці дані дали можливість провести порівняльний аналіз та визначити переваги та недоліки різних схем інфузійної терапії ГПМК за ішемічним типом.

Практичне значення представленої роботи

Робота має чітку практичну направленість і повністю відповідає потребам і очікуванням клініки. Отримані дані дають можливість покращити діагностичну та лікувальну тактику хворих з ГПМК за ішемічним типом. Встановлено основні клінічні та лабораторні критерії діагностики хворих з ГПМК за ішемічним типом, які потребують особливого контролю під час проведення інтенсивної терапії таких хворих, адже вони володіють вірогідним зв'язком зі смертністю пацієнтів на фоні гострого ішемічного інсульту.

Проаналізовано доцільність використання різних видів інфузійних розчинів при ГПМК, визначено найбільш ефективні комбінації та методику їх застосування при даній патології. Розроблена схема найбільш ефективної інфузійної терапії, яка є перспективною в клініці, про що свідчить найнижча смертність пацієнтів з гострою церебральною ішемією та їх позитивна неврологічна динаміка на фоні верифікованої інфузійної терапії.

Розроблена схема лікувально-діагностичних заходів та запропоновані найбільш оптимальні схеми інфузійної терапії при гострому церебральному інсульті впроваджено у практику відділень інтенсивної терапії та неврологічних відділень Обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Горбачевського Житомирської обласної ради, Міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниці, Тернопільської комунальної міської лікарні №2, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Полтавської обласної лікарні імені М.В. Скліфосовського, 1-ї

міської клінічної лікарні м. Полтави, Центральної міської лікарні міста Рівне, Хмельницької обласної лікарні, КЗ «Рівненська обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради, КУ «Центральна міська лікарня №2» м. Житомир.

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

Дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі, автор особисто і власноруч проводив ретроспективне та проспективне дослідження 293 хворих з ішемічними інсультами. В роботі використано великий обсяг експериментальних методик дослідження, а також лабораторні та функціональні як традиційні, сучасні методики дослідження, так і високонауковоємні методики, які є абсолютно адекватними меті та завданням роботи, надійними та високоінформативними.

Усі наукові положення і висновки викладені в представленій дисертаційній роботі цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають значне теоретичне і практичне значення, а розроблена пошукувачем сучасна стратегія оптимізованої інфузійної терапії в комплексі інтенсивної терапії ішемічних інсультів дозволила автору істотно поліпшити проміжні та кінцеві результати лікування.

Матеріали дисертаційної роботи Семененко Андрія Ігоровича достатньо повно оприлюднені у фахових медичних часописах. Зокрема, за темою дисертації опубліковано 39 праць, з них 24 статті у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України та міжнародних періодичних виданнях, отримано 3 деклараційних патенти України на корисну модель, 12 тез доповідей у матеріалах з'їздів і конференцій.

Окрім того, матеріали даної наукової праці були неодноразово представлені і обговорені на представницьких наукових форумах: VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю

«Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань у світлі доказової медицини» (Вінниця, 2013), XXI Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (Москва, 2014), Шостому Британсько-Українському Симпозіумі «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу» (Київ, 2014), IV міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2014), конгресі з міжнародною участю «Проблемні питання медицини невідкладних станів: теоретичні та практичні їх аспекти» (Вінниця, 2015), Сьомому Британсько-Українському Симпозіумі «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах травми, кровотечі та сепсису» (Київ, 2015), VI з'їзді гематологів та трансфузіологів України (Львів, 2015), VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії» (Вінниця, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (Харків, 2015), Восьмому Британсько-Українському Симпозіумі «Акцент на проблемах стандартизації в анестезіології, інтенсивній терапії та невідкладній допомозі при травмах та пораненнях» (Київ, 2016), VII національному конгресі асоціації анестезіологів України (Дніпро, 2016), III Міжнародному конгресі з інфузійної терапії (Київ, 2016), засіданнях Асоціації анестезіологів Вінницької, Рівненської, Житомирської, Хмельницької та Черкаської областей (м. Вінниця, м. Рівне, м. Житомир, м. Хмельницький, м. Черкаси, 2016 р), III Міжнародному конгресі з інфузійної терапії (Київ, 2016).

Зміст автореферату є ідентичним основним положенням дисертації.

Докторська дисертація Семененко Андрія Ігоровича написана українською мовою, займає 334 сторінки машинописного тексту, побудована класично та складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та

методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 44 малюнками та 50 таблицями.

Звертає на себе увагу той факт, що автор проаналізувала значне число вітчизняної (209 посилань) та зарубіжної літератури (235 найменувань) з проблеми інтенсивної терапії гострих розладів мозкового кровоотоку. Це дозволило пошукувачу представити методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить заключне резюме, яке відповідає меті та завданням наукового дослідження. Об'єм даного розділу є достатній, доповнень чи скорочень не потребує.

Розділ «Матеріал та методи дослідження» викладено розлого, він займає 19 сторінок тексту і написаний за класичним принципом. Автором виділені та детально описані проведені експериментальні дослідження на тваринах, а відтак у клінічній частині - групи пацієнтів, їх клінічні характеристики, принципи формування груп, критерії включення/виключення. Детально описано схеми інтенсивної терапії та моніторингу, методологію застосування інфузійних середовищ. Методи дослідження, в тому числі і статистичні, які використав автор, є сучасними і повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Особливої відзнаки заслуговує ілюстративний матеріал цього розділу, який допомагає краще сприймати описувані автором деталі виконаних експериментальних робіт.

Розділ 3 присвячений скринінговій оцінці терапевтичної ефективності різних інфузійних розчинів в умовах експериментальної ішемії. Автор, вибудовуючи схему експерименту, дослідив ефективність різних доз досліджуваних інфузійних середовищ та встановив оптимальні дозування та кратність введення для кожного з них. На наступному етапі експериментального дослідження, автор вивчив вплив досліджуваних інфузійних середників на церебральну гемодинаміку в умовах

постперфузійного ішемічного ураження головного мозку тварин. Пошукувачем переконливо показано, що інфузійна терапія розчинами ГЕК 130 та HAES-LX-5% супроводжувалась відновлення кровоплину по церебральним судинам, який на тлі застосування HAES-LX-5% наприкінці спостереження не відрізнявся від вихідного рівня. Отримані дані вказують на наявність і реалізацію вираженого протекторного впливу досліджуваних розчинів на ішемізований головний мозок. Враховуючи отримані вище згадані експериментальні дані, автор провів оцінку ефективності трьох видів інфузійних розчинів за їх впливом на летальність, когнітивні функції та обсяг неврологічного дефіциту у експериментальних тварин. Встановлено, що курсова інфузія розчинів HAES-LX-5% та ГЕК 130 за показниками неврологічного дефіциту, орієнтувально-дослідницької діяльності та здатності до навчання та запам'ятовування вірогідно переважає застосування 0,9% NaCl, співставляючись з ним за показником летальності та відсотком тварин з важкою неврологічною симптоматикою у гострій період інсульту. Завершальним компонентом експериментального дослідження на цьому етапі стало з'ясування впливу досліджуваних інфузійних середників на інтенсивність нейродеструктивних змін в головному мозку. Опіраючись на динаміку змін нейромаркерів – нейрон специфічної енолази та білка S 100, а також рівня фрагментації ДНК в ядрах нейронів сомато-сенсорної кори автор встановив, що фармакотерапія модельного постреперфузійного синдрому розчинами ГЕК 130 та, більшою мірою, HAES-LX-5% гальмувала розвиток нейронекрозу, що проявилось у достовірно менших рівнях активності нейронспецифічної енолази, як на 4-ту так і на 7-му добу ГПМК, а церебропротекторний ефект ГЕК 130 та HAES-LX-5 %, на відміну від фізіологічного розчину NaCl, пов'язаний з одночасним гальмуванням як процесів нейронекрозу так і нейроаптозу.

В наступному, 4 розділі роботи, автор представив результати дослідження метаболічних процесів в головному мозку та крові експериментальних тварин та тлі інфузії досліджуваних середників.

Встановлено, що рівень АТФ, АДФ, АМФ та енергетичного заряду у щурів з ГПМК на 7-му добу інсульту сприяє їх достовірному збільшенню, порівняно з групою контролю. Окрім цього, вивчивши зміни лактату та пірувату, автор констатує наявність вираженого тканинного лактат ацидозу, який під впливом інфузії досліджуваних розчинів зменшувався, що свідчило про активацію аеробного шляху метаболізму глюкози. Наступним кроком, у вивченні впливу інфузійних середників на патогенетичні ланки експериментальної ішемії мозку стало дослідження перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантного захисту. Автор відзначив статистично вірогідне зменшення активності процесів пероксидації ліпідів та окисної деструкції білків, ініційованої реакційноздатними кисневими інтермедіатами на тлі дії розчинів НАЕС-LX-5% та ГЕК 130. Окрім цього, вивчаючи коагулологічні показники встановлено, а це особливо цінно для клінічної практики, зростання загрози тромбоутворення на 4 добу спостереження, яке найбільш ефективно корегувалося при застосуванні НАЕС-LX-5%.

Особливо важливими і науково цінними є дані дослідження кислотно-лужного стану та газового складу крові. Автор обґрунтовано стверджує, що навіть незначні зміни pCO_2 та pO_2 в крові суттєво впливають на стан церебральної гемодинаміки, що поряд зі спазмом церебральних артерій, який відбувається на тлі веноділятації, призводить до набряку-набухання головного мозку. При цьому, застосування розчину НАЕС-LX-5% сприяло підтриманню постійного рівня pCO_2 упродовж всього терміну спостереження та найбільш повній деескалації змішаного ацидозу.

Розділ 5 завершує експериментальну частину дисертаційної роботи і є найбільш ґрунтовним, об'ємним та фундаментальним. На сторінках даного розділу автор подає характеристику морфологічної структури сенсомоторної кори у тварин в нормі та після моделювання ішемії мозку без фармакокорекції та на тлі впливу досліджуваних інфузійних розчинів - 0,9% розчину NaCl, ГЕК 130 та НАЕС-LX-5%. Встановлено, що введення НАЕС-LX-5% має протективну дію, значно зменшуючи деструктивно-дегенеративні

зміни в нейронах гіпоксично ушкодженої зони головного мозку. Опираючись на отримані результати, пошукувач робить висновок, що курсове введення щурам НАЕС-LX-5%, так само як і ГЕК 130, спричинює позитивний вплив на мікроциркуляторне русло, зменшує стаз та адгезію еритроцитів, діapedез лімфоцитів та гранулоцитів, зменшує та пришвидшує зникнення набряку інтерстицію та деструктивні зміни в нейронах. Але автор об'єктивно визнає, що незважаючи на значний позитивний перебіг патологічних змін в порівнянні з патологічними реакціями нелікованих тварин при лікуванні ішемічного ураження даними інфузійними розчинами, патологічні процеси та їхні наслідки все ще зберігалися в сенсорній ділянці кори і не досягали рівня інтактних тварин. Розділ чудово і детально ілюстрований рисунками високої якості, які в сукупності з поясненнями та вказівниками дають повну уяву стосовно описуваних фактів.

Розділ 6 присвячений дослідженню ефективності різних схем інфузійної терапії у пацієнтів з ішемічними інсультами. Першочергово автор представляє дані ретроспективного аналізу, в якому проводить паралелі між летальністю та лабораторно-функціональними показниками. Автор встановив вірогідний зв'язок між летальністю пацієнтів та зниженням САТ, появою фібриногену В, негативною динамікою неврологічного статусу за шкалою ком Глазго. Автор робить проміжний висновок, що саме ці вищеназвані показники слід відстежувати при проведенні інтенсивної терапії. На проспективному етапі дослідження автор підтвердив виявлені раніше факти залежності летальності від вищевказаних лабораторно-функціональних показників. В рамках даного розділу, автор підтвердив результати інших дослідників цієї проблеми, які виявили гемореологічні зміни у 40% хворих з ішемічним інсультом. Оцінюючи вплив різних схем інфузійної терапії на показники кислотно-лужної рівноваги у хворих з ішемічним інсультом автором виявлено ознаки змішаного ацидозу, а оптимальний корегуючий вплив на патологічно змінені показники

спричинювали розчини ГЕК 130 та HAES-LX-5%. Натомість, застосування маннітолу не впливало на корекцію ацидозу впродовж періоду спостереження.

На сторінках 7 розділу викладено результати впливу досліджуваних схем інфузійної терапії на показники гемодинаміки та неврологічний статус. Використовуючи загально визнані стандартні оціночні шкали, а також біоелектричну активність мозку автор переконливо довів найвищу дієвість розчину HAES-LX-5%, оскільки саме при його застосуванні відмічалось статистично достовірне покращення неврологічної картини на протязі 7-ми днів лікування за показниками оціночних шкал та біспектрального індексу. Порівнюючи динаміку змін маркерів нейродеструкції головного мозку та ендотеліальної дисфункції у хворих з ішемічним інсультом на тлі досліджуваних схем інфузійної терапії відмічалась стабільно висока нейроцитопротекторна та ендотеліопротекторна активність впродовж усього періоду застосування HAES-LX-5% з максимальною реалізацією зазначених властивостей на 7-му добу його щоденної інфузії.

В розділі 8 – аналіз та узагальнення отриманих результатів, на 24 сторінках, коротко викладено основні отримані результати, подано їх аналіз та коментар. Розділ містить два обов'язкових компонента – пояснення тим змінам, які виявив в процесі дослідження автор та порівняння власних даних з результатами, отриманими іншими дослідниками цієї проблеми. Таким чином, на сторінках даного розділу, пошукувач веде заочну дискусію з іншими дослідниками, вміло полемізує, порівнюючи свої результати з раніше опублікованими даними.

Висновки є досить розлогими, деталізованими і ґрунтовними, чітко і повністю відповідають поставленим завданням, логічно випливають із змісту роботи.

Практичні рекомендації сформульовано детально, послідовно, зрозуміло і чітко, тому вони можуть бути легко використані в рутинній клінічній практиці.

Принципових зауважень чи заперечень до представленої дисертаційної роботи немає. Проте в тексті, подекуди, зустрічається ряд технічних описок, русизмів, елементів медичного сленгу, невдалих фразеологічних зворотів і т. інш., проте, зазначені вище зауваження не є принциповими і жодним чином не знижують значної наукової вагомості та практичної значущості даного ґрунтовного інноваційного дисертаційного дослідження.

Для дискусії маю наступні запитання:

1. Які гемодинамічні ефекти спостерігалися у експериментальних тварин після введення пропофолу?
2. Який судинний доступ у хворих застосовувався Вами при введенні досліджуваних інфузійних середовищ?
3. Яка динаміка змін осмолярності сироватки крові у хворих груп спостереження в процесі проведення інтенсивної терапії?
4. Які побічні ефекти, небажані явища чи ускладнення спостерігали Ви при клінічному застосуванні досліджуваних інфузійних середовищ? Чи зафіксовані випадки дострокового припинення участі хворих у дослідженні?
5. Чи спостерігалися у хворих клінічні та/або лабораторні ознаки ниркової дисфункції у зв'язку із застосуванням препаратів гідроксиетилкрохмалю та гіперосмолярних розчинів?

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

Дисертаційна робота Семененко Андрія Ігоровича «Стратегія вибору інфузійної терапії при гострому ішемічному інсульті (експериментальне та клінічне дослідження)», виконана в Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професора Кобеляцького Юрія Юрійовича є самостійною, повністю завершеною науково-

дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу конкретну наукову проблему інтенсивної терапії хворих гострими порушеннями мозкового кровотоку за ішемічним типом - забезпечення оптимальної інфузійної підтримки на етапах інтенсивної терапії.

Висновок. Дисертаційна робота Семененко А.І. за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року та № 656 від 19.08.2015 року, а її автор – Семененко Андрій Ігорович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30. – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
доктор медичних наук, професор

І. І. Тітов Тітов І. І.

22.08.2017р.

