

ВІДГУК

на дисертаційну роботу на дисертаційну роботу Долженко Марини Олександрівни на тему: «Особливості больового синдрому при політравмі у геронтологічних хворих», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Актуальність теми.

Широкий науковий інтерес до проблеми множинної та поєднаної травми виник в останні 10-20 років у зв'язку із значним зростанням інвалідизації та летальності (Н.Г. Ахаладзе, 2016). На сучасному етапі травматична хвороба (ТХ) класифікується в залежності від тяжкості, поширеності, характеру і локалізації ушкоджень (С.О. Дубров, 2017). Явища, що виникають в момент механічного ушкодження будь-якого органа та після коригування порушень його цілісності, обумовлені функціональними змінами й можуть бути чітко охарактеризовані з урахуванням умов виникнення ТХ (О.Ю. Сорокіна, 2017). Доведено, що перебіг ТХ визначається реактивністю організму, яка залежить від анатомо-фізіологічних особливостей (АФО) організму (О.О. Павлов, 2017). Лікування ТХ базується на патогенетичному підході з урахуванням механізмів дії медикаментів і впливу фізичних факторів (Ю.В. Волкова, 2017).

В процесі старіння в організмі настають численні інволютивні зміни, які характеризуються пригніченням, а в ряді випадків – перекручуванням обмінних процесів, зниженням функціональних можливостей органів і систем, реактивності й резистентності до стресорних впливів (Л.В. Усенко, 2015). Все це обумовлює особливості анестезії та інтенсивної терапії у геронтологічних хворих на відміну від пацієнтів інших вікових груп. До того ж, змінений метаболізм інакше впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику медикаментів, чутливість до них органів і тканин знижується, а це підвищує операційно-анестезіологічний ризик, збільшує кількість ускладнень у ранньому післяопераційному періоді та, як наслідок, викликає зростання летальності (C.S. Chang, 2016).

Таким чином, проблема больового синдрому у геронтологічних хворих при політравмі й в теперішній час залишається актуальною й вимагає подальшого дослідження й розробки нових методик знеболення у цієї категорії хворих, що і визначає актуальність даного дослідження.

Дисертація Долженко Марини Олександрівни виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету „Інтенсивна терапія ендотоксичного шоку у хворих із супутньою патологією серцево-судинної системи” (№ державної реєстрації 0107U001388, 2007-2011 рр.), „Інтенсивна терапія синдрому поліорганної дисфункції у хворих

із сепсисом” (№ державної реєстрації 0112U002383, 2012-2013 pp.), „Профілактика стрес-індукованих уражень органів” (№ державної реєстрації 0113U002284, 2013-2015 pp.), „Вибір методів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді” (№ державної реєстрації 0116U005232, 2016-2018 pp.).

Наукова новизна отриманих результатів.

На тлі вивчення клінічного матеріалу та статистичної обробки даних комплексного клініко-лабораторного дослідження у геронтологічних хворих з політравмою доповнені дані про особливості дії опіатних та нестероїдних протизапальних препаратів на перебіг больового синдрому у післяопераційному періоді.

Отримані нові відомості про взаємозв'язки між вираженістю больового синдрому, тяжкістю стану за шкалами ISS, APACHE II та рівнем медіаторів системної запальної відповіді та стрес-реалізуючої системи, коли із зростом інтенсивності болю та тяжкістю стану рівні глюкози, кортизолу, IL-6, IL-8, ET-1 та РФМК зростають (коефіцієнт кореляції (r) коливається від $0,65 \pm 0,06$ до $0,84 \pm 0,02$), а рівень АТ-III – знижується (r коливається від $-0,75 \pm 0,05$ до $-0,80 \pm 0,04$).

Доповнено наукові дані, що периферичні інгібітори ЦОГ-2 знижують рівень медіаторів системної запальної відповіді (СЗВ), а їх ефект підсилюється інгібіторами ЦОГ-3, які діють у центральній нервовій системі (ЦНС), також застосування інгібіторів ЦОГ дозволяє відмовитися (у 2, 3 групах) від морфіну гідрохлориду, який має небезпечні побічні ефекти, насамперед – депресія дихання, та значно знизити дозу налбуфіну гідрохлориду, який, до того ж, не пригнічує дихання; у першу добу після операції необхідність у однократному введенні налбуфіну гідрохлориду виникає у 50 % відсотків хворих, двократному – у 6,3 %, у трикратному – тільки – 3,1 % хворих, а на 3 добу після операції додаткове знеболення налбуфіном гідрохлоридом необхідне лише у 21,9 % пацієнтів, у подальшому потреба в додатковому знеболенні опіатами зникає.

Уперше доведено доцільність комбінування центральних та периферичних інгібіторів циклооксигенази для післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих з політравмою, оскільки ця комбінація ефективно усуває больовий синдром завдяки патогенетичній дії на чинники болю при політравмі.

Практичне значення дисертаційної роботи.

В результаті проведеного дослідження запропонована ефективна тактика корекції больового синдрому у геронтологічних хворих з політравмою для післяопераційного знеболювання, що полягає у комбінуванні центральних та периферичних інгібіторів циклооксигенази, яка дозволяє запобігти небажаних ефектів опіатів, що традиційно застосовуються, та діє на етіопатогенетичні чинники больового синдрому. Зменшення кількості ускладнень, пов'язаних із застосуванням агоністів опіатних μ -рецепторів (частота сонливості знижується

на 45,3 % в 1 добу та на 42,1 % на 3, потім не спостерігається; частота нудоти на 1 добу знижується на 22,7 %, потім не спостерігається) зменшує строки знаходження пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та прискорює одужання.

Отримані результати використовуються в роботі відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «ХОКТЛ», КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», КЗОЗРТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка НАМН України», ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України».

Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання діагностики та лікування болю» (Харків, 2011 р.), 22-й Європейській конференції молодих вчених «Перспективи і проблеми в регенеративній медицині» (Берлін, Німеччина, 2011р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2011 р., 2012 р.), III Міжнародному конгресі з геманестезіології, анестезіології та інтенсивної терапії (Одеса, 2016 р.), Обласній Науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні напрямки розвитку в анестезіології та інтенсивній терапії» (Полтава, 2017 р.), засіданні Асоціації анестезіологів Харкова і області (Харків, 2018 р.).

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 150 сторінках комп'ютерного набору та складається з анотації, вступу, огляду літератури, власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 191 джерело, з них 79 – кирилицею і 112 – латиницею, що складає 22 сторінки, та обов'язкового додатку, що складає 3 сторінки. Дисертація ілюстрована 14 таблицями і 37 рисунками.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Автором використовувались сучасні методи дослідження комплексу показників, включаючи клінічні, лабораторні, інструментальні методи у 94 пацієнтів з діагнозом політравма (торакоскелетна травма: множинні переломи ребер, гемопневмоторакс, перелом кісток поясу і/або верхніх і/або нижніх кінцівок, перелом кісток тазу), що дало змогу підвищити ефективність та безпечність післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих із політравмою на підставі вивчення механізмів розвитку больового синдрому з урахуванням етіологічної ролі синдрому системної запальної відповіді.

Результати дослідження оброблено за допомогою визнаних методів сучасної математичної статистики. Для визначення достовірності відмінності

результатів перевіряли вибірки на нормальність розподілу. Для порівняльної оцінки показників використано методи математичної статистики.

Усі положення та висновки дисертації – чітко аргументовані, логічно впливають із результатів проведених досліджень.

Оцінка змісту та оформлення дисертації.

У вступі автор формулює актуальність і мету роботи, ставить основні завдання дослідження.

Перший розділ «Особливості больового синдрому при травматичній хворобі» містить огляд літератури, де наведені основні наукові положення відповідно літературним даним з питань травматичної хвороби у геронтологічних хворих, її особливості у пацієнтів даної вікової групи та патології, основні методи післяопераційної аналгезії та їх порівняння.

У 2 розділі «Характеристика хворих і методів дослідження» наведена клінічна характеристика 94 хворих з політравмою (торакоскелетна травма: множинні переломи ребер, гемопневмоторакс, перелом кісток поясу і/або верхніх і/або нижніх кінцівок, перелом кісток тазу), яким проводилася аналгезія у післяопераційному періоді. Наводиться обґрунтоване та лаконічне описання методів дослідження та описані клініко-лабораторні, інструментальні методи дослідження пацієнтів.

Автором описані принципи розподілу 94 пацієнтів, які відповідали критеріям включення в дослідження, розподілення на групи згідно з запропонованими методами післяопераційного знеболювання.

Усім хворим проводилася однакова інтенсивна терапія, відрізнялися тільки методи післяопераційного знеболювання. У 1 групу був включений 31 хворий (17 чоловіків і 14 жінок) у віці $70,3 \pm 8,2$ років, пацієнтам для післяопераційної аналгезії призначали морфін гідрохлорид – розчин для ін'єкцій 1 % по 1 мл в ампулах по 10 мг з частотою, необхідною для ефективного знеболення, щоб інтенсивність больових відчуттів не перевищувала 30 балів за ВАШ.

До 2 групи увійшов 31 пацієнт (16 чоловіків і 15 жінок) у віці $68,4 \pm 11,3$ років, пацієнтам для післяопераційного знеболення призначали опіоїдний аналгетик групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів налбуфіна гідрохлорид, що є агоністом к-рецепторів і антагоністом μ -рецепторів по 10 мг внутрішньом'язово з частотою, необхідною для ефективного знеболення.

У 3 групі обстежено 32 пацієнти (18 чоловіків і 16 жінок) у віці $69,6 \pm 10,3$ років, пацієнтам для післяопераційного знеболення призначали комбінацію центрального інгібітору ЦОГ-3 парацетамолу з периферичним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом.

Всі групи обстежених пацієнтів не мали достовірних відмінностей. Всі пацієнти одержували однаковий комплекс інтенсивної терапії, що включав інфузійну терапію, ентеральне і парентеральне харчування, антибіотикотерапію, антиоксиданти, антигіпоксанти, дезагреганти, антикоагулянти, противиразкові препарати, вітаміни.

Дослідження проводилися на момент надходження, а також на 1, 3, 5 та 7 добу після операції.

Під час надходження до стаціонару визначали тяжкість стану постраждалих. На вищевказаних етапах вивчали рівень больових відчуттів за ВАШ, з метою оцінки напруженості стресорних реакцій – концентрацію маркерів стресу (глюкози і кортизолу), для контролю системної запальної відповіді – концентрацію медіаторів СЗВ (IL-6, IL-8, ET-1) і таких показників системи РАСК, як РФМК і АТ-III, також враховувалися добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, тривалість ефективної аналгезії, а також взаємозв'язки між отриманими показниками.

Стан хворих під час надходження до стаціонару оцінювали за наступними шкалами: шкалою ком Глазго (ШКГ), шкалою Injury Severity Score (ISS), шкалою Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation (APACHE II), що є загальноприйнятими міжнародними бальними оцінками.

Використовувалися сучасні методи статистичного аналізу результатів.

У 3 розділі «Стан геронтологічних пацієнтів з політравмою при надходженні до стаціонару» відображені досліджувані показники хворих у момент надходженні їх до стаціонару, проведений кореляційний аналіз між інтенсивністю больових відчуттів і маркерами стресу. Визначено, що інтенсивність больових відчуттів тісно корелювала з маркерами напруженості стресорних реакцій.

У 4 розділі «Результати застосування морфіну гідрохлориду для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою» дисертант досліджує вплив обраного методу післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою на рівень больових відчуттів за ВАШ, напруженість стресорних реакцій, системну запальну відповідь і показники системи РАСК на 1, 3, 5, 7 добу. Також аналізувалася добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, тривалість ефективної аналгезії, і взаємозв'язки між отриманими показниками.

Було виявлено, що при застосуванні в післяопераційному періоді морфіну гідрохлориду у геронтологічних пацієнтів з політравмою досягається ефективно знеболення, що виявляється в зниженні інтенсивності болю нижче 30 балів за ВАШ, зменшенні концентрації глюкози до $5,6 \pm 1,6$ ммоль/л і кортизолу до 340 ± 120 нмоль/л. В той же час, застосування морфіну гідрохлориду приводить до розвитку побічних ефектів: депресія дихання, що виявляється в зниженні частоти дихань і підвищенні pCO_2 у артеріальній крові. Зниження концентрації IL-6, IL-8 і ET-1 під впливом морфіну гідрохлориду не відбувається, тенденція до гіперкоагуляції зберігається до 5 доби.

Розділ 5 «Результати застосування налбуфіну гідрохлориду для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою» містить результати клінічних досліджень впливу обраного методу післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою на рівень больових відчуттів за ВАШ, напруженість стресорних реакцій, системну запальну відповідь і показники системи РАСК на 1, 3, 5, 7 добу; аналізувалася

добова потреба в аналгетиках, частота їх введення, тривалість ефективної аналгезії, і взаємозв'язки між отриманими показниками.

Виявлено, що при застосуванні в післяопераційному періоді налбуфіну гідрохлориду у геронтологічних пацієнтів з політравмою також досягається ефективне знеболення, що виявляється в зниженні інтенсивності болю нижче 30 балів за ВАШ, зменшенні концентрації глюкози до $5,9 \pm 1,7$ ммоль/л ($p > 0,05$ в порівнянні з групою, де застосовувався морфіну гідрохлорид) і кортизолу до 396 ± 158 нмоль/л ($p > 0,05$ в порівнянні з групою, де застосовувався морфін гідрохлорид). Депресія дихання при знеболенні налбуфіном гідрохлоридом не розвивається. Зниження концентрації ІЛ і ЕТ-1 під впливом налбуфіну гідрохлориду не відбувається, тенденція до гіперкоагуляції зберігається до 5 діб.

У 6 розділі «Результати застосування комбінації парацетамолу з мелоксикамом для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою» проводиться оцінка ефективності впливу обраного методу післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою на рівень больових відчуттів за ВАШ, напруженість стресорних реакцій, системну запальну відповідь і показники системи РАСК на 1, 3, 5, 7 добу; аналізувалася добова потреба в аналгетиках, частота їх введення, тривалість ефективної аналгезії, і взаємозв'язки між отриманими показниками.

Виявлено, що при застосуванні в післяопераційному періоді комбінації інгібіторів ЦОГ парацетамолу і мелоксикаму у геронтологічних пацієнтів з політравмою так само ефективно гальмуються стресорні реакції, що виявляється в зниженні рівнів в крові глюкози до $6,02 \pm 1,44$ ммоль/л ($p > 0,05$ в порівнянні з групами, де застосовувалися опіати) і кортизолу до 367 ± 145 нмоль/л ($p > 0,05$ в порівнянні з групами, де застосовувалися опіати). Побічних ефектів не спостерігається. Вже з 3 доби достовірно знижується концентрація ІЛ-6, ІЛ-8 і ЕТ-1 ($p < 0,01$ в порівнянні з групами, де застосовувалися опіати), знижується тенденція до гіперкоагуляції, що супроводжується зниженням рівня РФМК і підвищенням активності АТ-ІІІ до $77,6 \pm 10,2$ % ($p < 0,01$ в порівнянні з групами, де застосовувалися опіати).

У 7 розділі «Порівняння ефективності та безпечності вивчених схем післяопераційної анальгезії у геронтологічних хворих з політравмою» проведений порівняльний аналіз ефективності та безпечності післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою при застосуванні вивчених схем знеболювання.

Виявлено, що ефективність всіх трьох вивчених за допомогою суб'єктивних (ВАШ) та об'єктивних (рівні кортизолу та глюкози в сироватці крові) критеріїв схем післяопераційного знеболення у геронтологічних хворих з політравмою практично однакова. Використання налбуфіну гідрохлориду має перевагу перед застосуванням морфіну гідрохлориду, для якого характерні такі небезпечні побічні ефекти, як депресія дихання. Оптимальним у даної категорії хворих є застосування комбінації центрального і периферичного інгібіторів циклооксигенази парацетамолу і мелоксикаму, оскільки така схема є патогенетично обґрунтованою і дозволяє значно знизити потребу в опіатах і уникнути їх небезпечних побічних ефектів.

У 8 розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» проведено узагальнення результатів для обґрунтування та вирішення актуальної клінічної задачі – підвищення ефективності та безпечності післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих із політравмою на підставі вивчення механізмів розвитку больового синдрому з урахуванням етіологічної ролі синдрому системної запальної відповіді.

Доведено, що використання схеми післяопераційного знеболення у геронтологічних хворих з політравмою у вигляді комбінації центральних і периферичних інгібіторів циклооксигенази парацетамолу і мелоксикаму дозволило запобігти небажаних ефектів опіатів та агоністів опіатних μ -рецепторів.

Отримані в дослідженні результати дають змогу запропонувати використання розробленої схеми післяопераційного знеболення у геронтологічних хворих з політравмою у вигляді комбінації центральних і периферичних інгібіторів циклооксигенази парацетамолу і мелоксикаму для підвищення ефективності та безпечності післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих із політравмою.

На основі аналізу отриманих наукових даних дисертанту вдалося зробити науково обґрунтовані доцільні висновки, які повністю відповідають поставленні меті та завданням роботи.

Наукові положення та практичні рекомендації автором об'єктивно аргументовані. Достовірність їх підтверджена сучасними методами статистичної обробки.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій у публікаціях.

За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з яких 9 у фахових наукових виданнях (6 – без співавторів), 3 тези доповідей на з'їздах і конференціях різного рівня.

Друковані праці відображують основні положення дисертаційної роботи. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Таким чином, слід вважати, що основні наукові положення роботи Долженко Марина Олександрівна є достовірними.

Хотілося б отримати відповіді на зауваження, що виникнули при вивченні матеріалів роботи:

1. Чи є необхідним використання такої великої кількості скорочень?
2. Недостить докладно описані методи інтенсивної терапії як під час краніотомії, так і у післяопераційному періоді.
3. У роботі зустрічається деяка кількість технічних помилок, що вимагає детального перегляду тексту дисертації.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Яка передопераційна підготовка проводилася хворим і в які терміни.
2. Чи мали Ваші пацієнти геморагічний чи інші види шоку, оскільки тяжкість травматичних уражень цього не виключає?
3. Чому Вами обрана саме комбінація парацетамолу та мелоксикаму як альтернативний метод для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою?

Відмічені вище зауваження та запитання не мають принципового характеру і не впливають на позитивну оцінку роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Долженко Марини Олександрівни на тему: «Особливості больового синдрому при політравмі у геронтологічних хворих», виконана під керівництвом д.мед.н., професора Хижняка Анатолія Антоновича, є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке вирішує актуальне наукове-практичне завдання сучасної інтенсивної терапії - підвищення ефективності та безпечності післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих із політравмою на підставі вивчення механізмів розвитку больового синдрому з урахуванням етіологічної ролі синдрому системної запальної відповіді. Автором використані сучасні методики, які дозволили отримати науково обґрунтовані результати, на яких ґрунтуються висновки.

Таким чином, дисертаційна робота Долженко Марини Олександрівни «Особливості больового синдрому при політравмі у геронтологічних хворих», за своєю актуальністю та науковою новизною, практичною цінністю, обґрунтованістю результатів, обсягом та науковим рівнем дослідження повністю відповідає сучасним вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук, регламентованими п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету міністрів України №567 від 24.07.2013 р. зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету міністрів України №656 від 19.08.2015 р.), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії, трансфузіології та гематології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



О.О. Павлов