

## ВІДГУК

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.

Лікування хворих з важкою механічною травмою є однією з важливих проблем сучасної медицини. Незважаючи на значне поліпшення роботи швидкої та спеціалізованої медичної допомоги, створення відділень інтенсивної терапії, зростаюче число публікацій, присвячених різним питанням механічної травми, летальність серед даної категорії пацієнтів залишається високою. Ключовою ланкою, що запускає процеси розвитку поліорганної недостатності при політравмі, є розвиток синдрому гіперметаболізму-гіперкатаболізму, що виникає у відповідь на системне ушкодження незалежно від вихідного етіологічного чинника, а основним пусковим фактором його розвитку є медіатори ушкодження. Серед них виділяють цитокини, медіаторні і гормональні аміни, кініни, оксид азоту, ензими, продукти перекисного окислювання ліпідів.

Проте на сьогодні у літературі зустрічаються нечисленні й розрізненні дані, присвячені проблематиці травматичної хвороби (ТХ) у геронтологічних хворих. Однією з найважливіших проблем і досі залишається післяопераційний больовий синдром взагалі та зокрема у геронтологічних хворих. Самі по собі больові відчуття після травми становлять лише частину проблеми, служачи в той же час першопричиною розвитку патологічного посттравматичного синдромокомплексу та сприяють розвитку ускладнень ТХ.

Больовий синдром обумовлює дихальну недостатність, надзвичайну активацію симпатoadреналової системи, яка, в свою чергу, збільшує потребу міокарду в кисні та підвищує концентрацію катехоламінів-прокоагулянтів у

плазмі, знижує моторику кишечника (Ю.Ю. Кобеляцький, 2016). Больовий синдром та його лікування у геронтологічних хворих перебігають на фоні вікових змін та супутньої патології, а політравма є одним з найсильніших ноцицептивних подразників.

Таким чином, питання підвищення ефективності та безпеки післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих із політравмою залишається актуальною та вимагає подальшого дослідження у цієї категорії хворих, що і визначає актуальність даного дослідження.

Дисертація Долженко Марини Олександрівни виконана відповідно до плану науково-дослідної робіт 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 рр.), „Профілактика стрес-індукованих уражень органів” (№ державної реєстрації 0113U002284, 2013-2015 рр.), „Вибір методів знеболювання та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді” (№ державної реєстрації 0116U005232, 2016-2018 рр.).

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

На підставі вивчення клінічного матеріалу та статистичної обробки даних, дисертантом підтверджено, що перебіг ТХ у геронтологічних пацієнтів з політравмою супроводжується розвитком інтенсивного больового синдрому з підвищенням напруженості стресорних реакцій. Це виявляється в підвищенні рівнів глюкози і кортизолу сироватки крові на тлі зростання концентрації прозапальних інтерлейкинів-6 і 8 та ендотеліну-1 крові, розвитком тенденції до гіперкоагуляції з підвищенням вмісту розчинного фібрин-мономерного комплексу і зниженням активності антитромбіну III.

Автором доведено, що у геронтологічних пацієнтів з політравмою при

застосуванні морфін гідрохлориду з одного боку досягається ефективно знеболення в післяопераційному періоді, з іншого боку – є ймовірний розвиток побічних ефектів, зокрема пригноблення дихання, що виявляється в зниженні частоти дихання і підвищенні  $pCO_2$  у артеріальній крові на 3 добу травматичної хвороби. В 51,6 % випадків в 1 добу і в 45,2 % випадків в 3 добу після операції має місце сонливість, в 25,8 % випадків в 1 добу і в 19,4 % випадків в 3 добу після операції спостерігається нудота і в 6,5 % випадків в 1 доби і в 3,2 % випадків в 3 добу після операції спостерігається шкіряний свербіж. До 5 доби ТХ у цієї групи хворих реєструвалася тенденція до гіперкоагуляції.

Визначено, що при застосуванні в післяопераційному періоді комбінації інгібіторів ЦОГ парацетамолу і мелоксикаму у геронтологічних пацієнтів з політравмою ефективність знеболення в перші 3 діб при великих об'ємах оперативного втручання дещо нижче, ніж при застосуванні опіатів, що в 59,4 % випадків в 1 добу і в 21,9 % випадків в 3 добу викликає необхідність в додатковому знеболенні налбуфіном гідрохлоридом, який має меншу кількість побічних ефектів.

Доповнено наукові дані, що периферичні інгібітори ЦОГ-2 знижують рівень медіаторів системної СЗВ, а їх ефект підсилюється інгібіторами ЦОГ-3, які діють у центральній нервовій системі.

Обґрунтовано, що при використанні мультимодальної аналгезії в післяопераційному періоді ефективно гальмуються стресорні реакції, що супроводжується вірогідним зниженням рівнів глюкози і кортизолу сироватки крові. Показано, що вже з 3 доби ТХ достовірно знижались концентрації ІЛ-6, ІЛ-8 і ЕТ-1 крові, реєструвалася тенденція до зменшення показників гіперкоагуляції. Це супроводжувалося зниженням рівня розчинного фібрин-мономерного комплексу і підвищенням активності АТ-ІІІ в порівнянні з групою, де застосовувалися опіати з нормалізацією тільки на 7 добу ТХ.

Доведено безпечність та доцільність комбінування центральних та периферичних інгібіторів циклооксигенази для післяопераційного знеболювання у геронтологічних хворих з політравмою.

### **Практичне значення дисертаційної роботи.**

В результаті проведеного дослідження розроблено оптимальну схему післяопераційного знеболення у геронтологічних хворих з політравмою з призначенням комбінації центральних і периферичних інгібіторів циклооксигенази (парацетамолу по 1 г внутрішньовенно краплинно протягом 15 хвилин 4 рази на добу і мелоксикаму 15 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу) з додаванням при необхідності 10 мг агоніст-антагоніста опіатних рецепторів налбуфіну гідрохлориду гідрохлориду, що дозволило запобігти небажаних ефектів опіатів та агоністів опіатних  $\mu$ -рецепторів.

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».

Матеріали дослідження та отримані результати дисертації в повному обсязі представлені на конгресах, наукових конференціях регіонального та національного рівнів.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 150 сторінках комп'ютерного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу характеристика хворих та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та 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 використовувався комплекс показників, включаючи клінічні та сучасні лабораторні методи дослідження та шкали, що є загальноприйнятими міжнародними бальними оцінками у 94 хворих із скелетною політравмою у віці  $69,4 \pm 9,9$  років.

Результати дослідження оброблено за допомогою визнаних методів сучасної математичної статистики. Усі математичні операції і графічні побудови проведені з використанням програмних пакетів „Microsoft Office XP”. Достовірність результатів дослідження була підтверджена обробкою отриманих даних за допомогою статистичних програм „Microsoft XP home” та „Microsoft Excel’XP” (номери ліцензій: 00049 – 153 – 409 – 442 та 74017 – 640 – 0000106 – 57664 відповідно).

### **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 (Огляд літератури)»* містить огляд літератури, де наведені основні наукові положення відповідно літературним даним з питань особливостей перебігу травматичної хвороби у геронтологічних хворих і ролі больового синдрому як його клініко-патогенетичної ланки. Наведені загальні принципи лікування післяопераційного больового синдрому у цієї категорії хворих.

У 2 розділі *«Характеристика хворих і методів дослідження»* наведена клінічна характеристика 94 геронтологічних хворих з політравмою, які були госпіталізовані та проходили лікування на клінічній базі кафедри медицини невідкладних, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету у відділенні інтенсивної терапії КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова» у 2009-2011 рр.

Хворим було встановлено діагноз: політравма (торакоскелетна травма: множинні переломи ребер, гемопневмоторакс, перелом кісток поясу і/або верхніх і/або нижніх кінцівок, перлом кісток тазу). Пацієнти відповідали

критеріям включення та виключення в дослідження та були розділені на 3 групи, виходячи з призначеної схеми післяопераційного знеболення.

У 1 групу був включений 31 хворий у віці  $70,3 \pm 8,2$  років, яким для післяопераційної аналгезії вводили морфін гідрохлорид по 10 мг з кратністю, щоб інтенсивність больових відчуттів не перевищувала 30 балів за ВАШ.

До 2 групи увійшов 31 пацієнт у віці  $68,4 \pm 11,3$  років, яким для післяопераційного знеболення призначали опіоїдний аналгетик групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів налбуфіна гідрохлорид, що є агоністом κ-рецепторів і антагоністом μ-рецепторів по 10 мг внутрішньом'язово з частотою, необхідною для ефективного знеболення, щоб інтенсивність больових відчуттів не перевищувала 30 балів за ВАШ.

У 3 групі обстежено 32 пацієнти у віці  $69,6 \pm 10,3$  років, яким для післяопераційного знеболення призначали комбінацію центрального інгібітору ЦОГ-3 парацетамолу з периферичним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом за запропонованою схемою. При посиленні болю понад 30 балів за ВАШ додатково вводили 10 мг налбуфіна гідрохлорид.

Під час надходження до стаціонару визначали тяжкість стану постраждалих. На етапах дослідження 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 (IL-6, IL-8, ET-1), показники системи регуляції агрегатного стану крові – розчинний фібрин-мономерний комплекс і АТ-III. Враховувалися добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, тривалість ефективної аналгезії, а також взаємозв'язки між отриманими показниками.

Використовувалися сучасні методи статистичного аналізу результатів.

У 3 розділі *«Стан геронтологічних пацієнтів з політравмою при надходженні до стаціонару»* оцінювали тяжкість травми хворих обстежених груп при надходженні до стаціонару за наступними шкалами, що є загальноприйнятими міжнародними бальними оцінками. Автором визначено,

що інтенсивність больових відчуттів тісно корелювала з рівнем медіаторів СЗВ ІЛ-6, ІЛ-8 і ЕТ-1, а також від таких показників системи регуляції агрегатного стану крові, як розчинний фібрин-мономерний комплекс і АТ-ІІІ.

В подальших розділах 4, 5, 6 висвітлюється оцінка ефективності різних методів післяопераційної аналгезії у геронтологічних пацієнтів з політравмою на рівень больових відчуттів за ВАШ, напруженість стресорних реакцій, системну запальну відповідь і показники системи регуляції агрегатного стану крові в динаміці на 1, 3, 5, 7 добу травматичної хвороби. Автором аналізується добова потреба в анальгетиках, частота їх введення, тривалість ефективної аналгезії та можливий розвиток побічних реакцій.

У 4 розділі *«Результати застосування морфіну гідрохлориду для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою»* дисертант визначив, що застосування морфіну гідрохлориду призводить до розвитку побічних ефектів у вигляді пригнічення дихання, розвитку сонливості, нудоти і шкіряного свербожу до 3 доби після операції. Під впливом морфіну гідрохлориду не відбувалося зниження концентрації ІЛ-6, ІЛ-8 і ЕТ-1, до 5 доби ТХ зберігалася тенденція до гіперкоагуляції.

Так у 5 розділі *«Результати застосування налбуфіну гідрохлориду для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих з політравмою»* показаний вплив застосування налбуфіну гідрохлориду для післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою на досліджувані показники.

Визначено, що при застосуванні в післяопераційному періоді налбуфіну гідрохлориду не розвивається пригнічення дихання але спостерігається сонливість та нудота у 25,8 % 6,5 % випадків, відповідно. Під впливом знеболення налбуфіном прояви стресорних реакцій поступово зменшувалися, включення препарату для післяопераційного знеболення не впливало на вираженість синдрому системної запальної відповіді на тлі травматичної хвороби.

У 6 розділі *«Результати застосування комбінації парацетамолу з мелоксикамом для післяопераційного знеболювання геронтологічних хворих*

з політравмою» наведена характеристика впливу застосування комбінації парацетамолу з мелоксикамом для післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою.

Визначено, що динаміка рівня маркерів стресу (глюкози та кортизолу) була такою ж, як і у пацієнтів 1 і 2 груп дослідження, що дозволило автору зробити висновки про рівну анальгетичну силу комбінації інгібіторів ЦОГ і опіатних анальгетиків. Щодо динаміки концентрації прозапальних інтерлейкінів і ET-1, продемонстровано, що значення показників ССЗВ пацієнтів 3 групи вірогідно відрізнялися від показників хворих 1 і 2 груп. Вже після 1 доби післяопераційного періоду реєстрували достовірне зниження рівнів інтерлейкінів-6, 8 і ET-1 середні значення яких досягли рівня норми до кінця дослідження. На фоні терапії інгібіторами ЦОГ в 1 добу після операції посилювання тенденції до гіперкоагуляції, на відміну від попередніх груп, не відбулося, а, починаючи з 3 доби ця тенденція значно зменшилася, практично зникнувши на 5 добу ТХ.

У 7 розділі роботи *«Порівняння ефективності та безпечності вивчених схем післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою»*, проводиться порівняльний аналіз ефективності та безпечності вивчених схем післяопераційного знеболення у геронтологічних хворих з політравмою.

У 8 розділі *«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»* проведений аналіз та узагальнення отриманих результатів, підкреслені кінцеві клінічні ефекти вивчених методів для післяопераційної аналгезії у геронтологічних хворих з політравмою.

Так показано, що незважаючи на високу анальгетичну активність опіатів їх застосування обмежене великою ймовірністю розвитку небажаних побічних ефектів. До того ж опіати не впливають на головні патогенетичні ланки розвитку больового синдрому, а саме – на звільнення медіаторів запалення. Використання комбінації периферичних і центральних інгібіторів ЦОГ різко знижує потребу в опіатах і, отже, частоту їх побічних ефектів, і крім того



забезпечує патогенетично обґрунтоване втручання в розвиток СЗВ, знижуючи появу в організмі медіаторів запальних реакцій.

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

Автореферат відповідає змісту дисертації та відображує її основні положення.

**Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій у публікаціях.**

Матеріали дисертації повно викладені в друкованих роботах автора. 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. Таким чином, слід вважати, що основні наукові положення роботи Долженко Марини Олександрівни є достовірними.

**Хотілося б відмітити зауваження, що виникнули при вивченні матеріалів роботи:**

1. В розділі огляд літератури не надана загальна характеристика впливу методів інтраопераційної анестезії на перебіг післяопераційного больового синдрому, зокрема у геронтологічних хворих із супутньою патологією.

2. У розділі 3 при аналізі результатів даних лабораторного дослідження не має показників регіонарної норми кортизолу, інтерлейкінів, ендотеліну тощо, що ускладнює сприйняття матеріалу щодо вираженості їх змін у геронтологічних хворих з політравмою на тлі супутньої патології.

3. Розділи дисертації занадто подроблені та перевантажені рисунками. У підрозділах не має чітких висновків на підставі проведеного аналізу.

**У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:**

1. В меті роботи та завданнях визначено вивчення механізмів розвитку больового синдрому у геронтологічних хворих із політравмою з урахуванням етіологічної ролі синдрому системної запальної відповіді. Яким чином впливало наявність супутньої патології на перебіг травматичної хвороби та безпечність методів післяопераційного знеболення.

2. Які анатоμο-фізіологічні особливості геронтологічних хворих з політравмою можуть впливати на фармакодинаміку засобів для інтенсивної терапії та знеболення тощо.

3. Чи був об'єм оперативних втручань однаковим у хворих груп порівняння.

4. Чи визначали Ви кореляцію між ускладненнями післяопераційної аналгезії та наявною супутньою хворих патологією груп дослідження.

5. Впливало використання методів післяопераційного знеболення на термін перебування в АІТ та стаціонарі в цілому. Яка частота розвитку хронічних післяопераційних больових синдромів була у хворих груп дослідження.

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

**Висновок:** дисертаційна робота Долженко Марини Олександрівни «Особливості больового синдрому при політравмі у геронтологічних хворих», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія, є самостійно виконаним науковим дослідженням, що надає нове вирішення важливого завдання сучасної анестезіології та 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.

Дисертаційна робота за актуальністю, якістю отриманих результатів, науковою новизною, практичним значенням відповідає вимогам пп. 9,11,12 «Порядку присудження наукових ступенів» ДАК МОН України, затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія.

**Офіційний опонент,**

**завідувачка кафедри медицини катастроф**

**та військової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична**

**академія МОЗ України»,**

**доктор медичних наук, доцент**

