

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу Шарлай Катерини Юріївни на тему: «Оптимізація аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою»,  
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.**

Частота черепно-мозкової травми (ЧМТ) в Україні за останні 10-15 років виросла вдвічі й складає 4-4,2 %, з них 30-50 % (10-11 тис.) потерпілих з тяжкою ЧМТ умирають, з яких 59 % на догоспитальному етапі, інші – у стаціонарі (Педаченко Є. Г., 2009). За даними інших дослідників, 42 % смертей у результаті ЧМТ настає в стаціонарах, 32 % – удома і 26 % – на вулиці. Проте і в пацієнтів, що вижили, надто рідко спостерігається повне повернення до задовільної якості життя (Черній В.І. та співав., 2008).

Загальновідомий факт, що невід'ємним компонентом інтенсивної терапії (ІТ) пацієнтів з ЧМТ є штучна вентиляція легенів (ШВЛ), що викликає виражений дискомфорт у пацієнта незалежно від рівня порушення свідомості. З іншого боку, існує необхідність в адекватному знеболенні (Курсов С.В., 2008). Така ситуація породила концепцію адекватної аналгоседації впродовж післяопераційного періоду (Mattia C., 2006, Sessler C.N., 2008). Метою аналгоседації є усунення дискомфорту, пов'язаного з досить агресивними методами ІТ, успішна синхронізація пацієнта з респіратором, переведення метаболізму в економічний режим і збереження контролю за пацієнтом, що дозволяє вчасно помітити випадкове від'єднання від лікувальної та контрольної апаратури (Egerod I., 2009).

Для седативної терапії під час ШВЛ найширше (більш ніж у 80 % пацієнтів) застосовують бензодіазепіни і пропофол (Rhoney D.H., 2006). На жаль, для цих препаратів характерні серйозні побічні ефекти, які подовжують необхідність у ШВЛ і час знаходження у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) (Nelsen J.L., 2008, Jakob M., 2012). У зв'язку з цим зараз спостерігається тенденція до щоденного періодичного переривання седації, що сприяє зниженню тривалості ШВЛ і знаходження пацієнта у ВІТ (Kress J.P., 2006, Riker R.R., 2005). Сучасний підхід до ведення пацієнтів на ШВЛ на основі аналгоседації, який відводить аналгетичному компоненту вирішальну роль, знижує потребу в гіпнотичному компоненті (Park G., 2007). Адекватна аналгоседація забезпечує антистресовий захист при проведенні ІТ, при цьому глибина седації зменшується, що зберігає циркадні ритми організму (Chanques G., 2006). Проте протоколи аналгоседації різних країн дуже різняться між собою, що ще раз демонструє актуальність даної проблеми (Soliman H.M., 2001).

Завдання, що стоять нині перед аналгоседацією, дозволяють досить успішно вирішувати агоністи  $\alpha 2$ -адренорецепторів. Першим препаратом з цієї групи, упровадженим у клінічну практику в 60-х роках ХХ століття, став клонідин (клофелін), згодом був синтезований дексмететомідин (Paris A., 2005).

Разом із седативною та анксиолітичною дією дексмететомідин стабілізує зовнішнє дихання, що полегшує відлучення пацієнта від респіратору. Ефект дексмететомідину керований і передбачений, він полегшує пробудження пацієнта після анестезії (Penttila J., 2004), дозволяє знижувати дози наркотичних анагетиків і седативних препаратів (Кобеляцький Ю.Ю., 2012, Farag E., 2011).

Крім згаданих вище властивостей, дексмететомідину характерні кардіо-, нейро- і нефропротективна дії. Зокрема, він знижує тяжкість гіпоксично-ішемічного пошкодження мозку й покращує функціональні неврологічні виходи після ЧМТ (Ma D., 2004).

Описані вище особливості дексмететомідину забезпечили його широке застосування в практиці ІТ взагалі і в ІТ нейрохірургічних пацієнтів зокрема (Кобеляцький Ю.Ю., 2012, Куліков А.С., 2013). З побічних ефектів можливі лише артеріальна гіпотензія і брадикардія (Кобеляцький Ю.Ю., 2012).

На сьогодні в Україні і у світі не опубліковано достатньо випробувань, які б дозволили зробити висновки щодо ефективності використання десмететомідину як компоненту аналгоседації для пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Дослідження і впровадження нових підходів та алгоритмів аналгоседації в таких пацієнтів дозволить зменшити тривалість лікування та покращити його результати.

Дисертація Шарлай Катерини Юріївни виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді» (№ державної реєстрації 0116U005232).

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

Розширено наукові дані щодо методології визначення патогенетичних валідних щодо тяжкої ЧМТ чинників, включаючи показники імунітету, біохімічні маркери стресу з урахуванням їх залежності від типу аналгоседації.

Отримані нові відомості про особливості реагування організму хворого з тяжкою ЧМТ на отриману травму, зокрема про роль маркерів стресу та аутоантитіл до мозкових антигенів та їх взаємозв'язок як провідний показник перебігу травматичної хвороби.

Доповнено наукові дані щодо значення валідних щодо тяжкої ЧМТ показників імунітету, які вірогідно впливають на перебіг травматичної хвороби та підвищення ефективності інтенсивної терапії.

Дістало подальший розвиток та достовірно доведено значення таких показників імунної системи, як аутоантитіл до мозкових антигенів залежно від типу аналгоседації на перебіг травматичної хвороби.

Удосконалено комплекс інтенсивних лікувальних заходів, який спрямований на корекцію ранніх і пізніх порушень свідомості у пацієнтів з тяжкою ЧМТ.

Уперше встановлено факт необхідності введення в комплексі аналгоседації як компоненту інтенсивної терапії у хворих з тяжкою ЧМТ дексмететомідину.

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

Доведено доцільність використання дексмететомідину як компоненту аналгоседації в комплексі інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ, що ґрунтується на визначенні рівнів маркерів стресу та аутоантитіл до мозкових антигенів у сироватці крові хворих упродовж лікування та залежно від обраних методів аналгоседації.

Доведено необхідність призначення маркерів стресу та аутоантитіл до мозкових антигенів як діагностичних компонентів у хворих з тяжкою ЧМТ, які дозволять прогнозувати можливі наслідки й сприяють своєчасному призначенню відповідного лікувального комплексу.

Виявлено, що призначення дексмететомідину як компоненту аналгоседації в комплексі інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ дозволяє скоротити тривалість ШВЛ на 21,2%, пришвидшити відновлення свідомості на 24,3%, а також зменшити летальність на 12,5%.

Отримані результати використовуються в роботі відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «ХМКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова», КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», КЗОЗРТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», КЗОЗ «Чугуївська центральна районна лікарня імені М.І Кононенка».

Основні результати роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції Асоціації анестезіологів України «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Дніпро, 2016 р.), Восьмому Британсько-Українському Симпозіумі (Київ, 2016 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Нове в анестезіології та інтенсивній терапії» (Харків, 2016 р.), X International Scientific Interdisciplinary Conference (Харків, 2017 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні напрямки розвитку в анестезіології та інтенсивній терапії» (Полтава, 2017 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Chernivtsi International Medical Conference (CIMEC) 2017'2» (Чернівці, 2017 р.), міжнародній науковій конференції «SCIENCE AND LIFE» (Калові Вари – Київ, 2017 р.), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2018 р.).

## **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена на 141 сторінках комп'ютерного набору та складається з анотації, вступу, огляду літератури, власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 141 джерело, з них 39 – кирилицею і 102 – латиницею, що складає 15 сторінок, та обов'язкового додатку, що складає 3 сторінки. Дисертація ілюстрована 20 таблицями і 32 рисунками.

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

Автором використовувались сучасні методи дослідження комплексу показників, включаючи клінічні, лабораторні, інструментальні методи у 80 пацієнтів з діагнозом тяжка черепно-мозкова травма, що дало змогу покращити результати лікування хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою та профілактики ускладнень шляхом оптимізація методології аналгоседації.

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 випливають із результатів проведених досліджень.

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

За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 6 у фахових наукових виданнях (1 – без співавторів), 6 тез доповідей на з'їздах і конференціях різного рівня, отриманий 1 патент України на корисну модель №122512 від 10.01.2018 року «Спосіб інтенсивної терапії в післяопераційному періоді». Друковані праці відображують основні положення дисертаційної роботи.

## **Зміст дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо її оформлення.**

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

Перший розділ «Проблема аналгоседації пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою» містить огляд літератури, де наведені основні наукові положення відповідно літературним даним з питань аналгоседації як компонента інтенсивної терапії у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою та методів її оцінки; вплив аналгоседації на результати лікування у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.

У 2 розділі «Клінічна характеристика хворих та методів дослідження» наведена клінічна характеристика 80 хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою, яким проводилася аналгоседація у післяопераційному періоді. Наводиться обґрунтоване та лаконічне описання методів дослідження та описані клініко-лабораторні, інструментальні методи дослідження пацієнтів.

Автором описані принципи розподілу 80 пацієнтів, які відповідали критеріям включення в дослідження, розподілення на групи згідно з запропонованими схемами аналгоседації.

Усім хворим проводилася стандартна інтенсивна терапія відповідно до традиційної схеми, відрізнялася тільки схема аналгоседації: хворим 1-ї групи (n=40) аналгоседацію здійснювали за допомогою морфіну та натрію оксibuтирату (ГОМК), у хворих 2-ї групи (n=40) додатково застосовували  $\alpha$ 2-адреноміметик дексмететомідин. Морфін вводився у дозі 0,03-0,04 мг/кг/год, ГОМК – 10-15 мг/кг/год, дексмететомідин – 0,5 мкг/кг/год.

Напруженість стресорних реакцій вивчали за допомогою визначення маркерів стресу (імунореактивного інсуліну, кортизолу, глюкози, індексу НОМА); напруженість аутоімунних реакцій вивчали за допомогою визначення аутоантитіл до мозкових антигенів (основного білка мієліна, білка S-100, нейроспецифічної енолази, загального мозкового антигену); вивчали також швидкість відновлення свідомості за ШКГ, тривалість ШВЛ і летальність.

Використовувалися сучасні методи статистичного аналізу результатів.

У 3 розділі «Дослідження особливостей епідеміології тяжкої черепно-мозкової травми та факторів ризику, що можуть вплинути на тяжкість її перебігу» проаналізовані причини виникнення ТЧМТ, її характері прояви, а також основні фактори, які впливають на ймовірність виживання хворих з ізольованою ТЧМТ. Автором запропонований варіант шкали для оцінки прогнозу виживання пацієнтів з ізольованою ТЧМТ з огляду на показники, які достовірно розрізнялися в досліджуваних групах.

У 4 розділі «Дослідження ефективності застосування обраних методів аналгоседації на напруженість стресорних реакцій у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою» дисертант досліджує динаміку концентрації маркерів стресу (рівень імунореактивного інсуліну, кортизолу, глюкози) у сироватці крові та показники індексу НОМА у пацієнтів обох груп, що відображає стан напруженості стресорних реакцій у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою у післяопераційному періоді на початку проведення аналгоседації та упродовж лікування. Наведені результати клінічних досліджень демонструють вплив різних методів аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою у післяопераційному періоді на напруженість стресорних реакцій, а також наведена оцінка отриманих результатів. Визначено, що у 2 групі з використанням дексмететомідину достовірно ( $p < 0,05$ ) знижувалася концентрація маркерів стресу в крові вже на 3 добу, у результаті чого зниження напруженості стресорних реакцій відбувалося на 3-4 доби раніше.

Розділ 5 «Дослідження ефективності застосування обраних методів аналгоседації на напруженість аутоімунних реакцій у пацієнтів з тяжкою

черепно-мозковою травмою» містить результати клінічних досліджень концентрації аутоАТ до мозкових антигенів (ОБМ, білка S-100, НСЕ та ЗМАГ), які відображають стан напруженості аутоімунних реакцій у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою у післяопераційному періоді на початку проведення аналгоседації. Також наведені результати клінічних досліджень, які відбивають вплив аналгоседації на динаміку напруженості аутоімунних реакцій упродовж лікування та наведена оцінка отриманих результатів.

Виявлено, що у пацієнтів 2 групи аналгоседація, проведена з додаванням дексмететомідину, не впливає на концентрацію аутоАТ до ОБМ, дозволяє знизити на 3 добу пік концентрації аутоАТ до білка S-100 ( $p < 0,05$ ) і досягти нормалізацію показників вже на 7 добу ( $p < 0,05$ ); дозволяє знизити пік концентрації аутоантитіл до НСЕ та ЗМАГ на 5 добу ( $p < 0,05$ ) і досягти на 14 добу межі донорських рівнів ( $p < 0,05$ ).

У 6 розділі «Вплив обраних методів аналгоседації на перебіг та результати лікування тяжкої черепно-мозкової травми» проводиться оцінювання ефективності аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою в обох групах, а саме таких показників як тривалість ШВЛ, швидкість відновлення свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) та летальність; наведена оцінка отриманих результатів.

У 7 розділі «Аналіз та узагальнення результатів» проведено узагальнення результатів для обґрунтування та вирішення актуальної клінічної задачі – покращення результатів лікування хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою та профілактики ускладнень шляхом оптимізація методології аналгоседації.

Доведено, що додавання дексмететомідину як компоненту аналгоседації до морфіну й ГОМК у комплексі інтенсивної терапії тяжкої ЧМТ дозволяє зменшити летальність на 12,5%, пришвидшити відновлення свідомості за ШКГ на 24,3%, зменшити тривалість ШВЛ на 21,2%.

Отримані в дослідженні результати дають змогу запропонувати додавання дексмететомідину як компоненту аналгоседації до морфіну і ГОМК в комплексі інтенсивної терапії тяжкої черепно-мозкової травми для покращення результатів лікування хворих та профілактики ускладнень.

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.

В останньому розділі проведені аналіз і узагальнення результатів дослідження.

Висновки логічне витікають з аналізу результатів дослідження і послідовно розкривають рішення поставлених завдань.

Практичні рекомендації конкретні і можуть бути цінними не тільки для анестезіологів відділень інтенсивної терапії, але й для відділень загальної хірургії.

Зміст автореферату відображує структуру та основні положення дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до дисертації немає, але виникають дискусійні питання, які в цілому не знижують позитивну оцінку роботи:

1. Яка передопераційна підготовка проводилася хворим і в які терміни.
2. Чи визначалась кореляційна залежність між динамікою рівнів маркерів стресу та аутоантитіл до мозкових антигенів.
3. Яким чином вихідні значення та динаміка показників маркерів стресу корелювали з такими показниками як тривалість ШВЛ, швидкість відновлення свідомості за ШКГ та летальність у пацієнтів груп дослідження.

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

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація Шарлай Катерини Юріївни на тему: “Оптимізація аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою”, виконана під керівництвом д.мед.н., професора Хижняка Анатолія Антоновича, є актуальною, перспективною в аспекті клінічної анестезіології, яка викладена на достатній кількості клінічного матеріалу, яким добре володіє автор. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням.

Таким чином, дисертаційна робота Шарлай Катерини Юріївни “Оптимізація аналгоседації у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою”, 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 і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (Постанова Кабінету міністрів України №567 від 24.07.2013 р. зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету міністрів України №656 від 18.08.2015 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