

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
завідувача відділенням анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»
Крутька Євгена Миколайовича
на дисертаційну роботу Білецького Олексія Володимировича «Корекція
церебрального кровообігу, респіраторної функції легень та центральної
й периферичної гемодинаміки у постраждалих на політравму», що
подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Актуальність проблеми

Травма як і раніше є провідною причиною смерті та має величезний вплив на систему життя та здоров'я пацієнта. Відповідно до «Звіту глобального статусу ВООЗ щодо безпеки дорожнього руху» щороку на дорогах світу гине понад 1,2 мільйона людей, а близько 50 мільйонів інших людей травмуються. Особливо в країнах із низьким та середнім рівнем доходу травми в дорожньому транспорті залишаються серйозною проблемою для здоров'я (Pfeifer R , Teuben M, Andruszkow H, Barkatali BM, Pape HC. Mortality Patterns in Patients with Multiple Trauma: A Systematic Review of Autopsy Studies. PLoS ONE. 11(2): e0148844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148844>).

В Україні щорічно внаслідок травматичних пошкоджень помирає 48 тисяч людей. Тяжка механічна травма у 80% потерпілих супроводжується шоком. Летальність в процесі виведення із шоку коливається в межах 10–52%. В шоківий період протягом 1–2 доби гине 51,8% потерпілих. З них 85,7% на тлі некомпенсованого шоку, а 14,3% на тлі тяжкої черепно-мозкової травми та її сполучення з шоком. З 6-ї доби головною причиною загибелі постраждалих стає поліорганна недостатність, в структурі якої у 83% випадків переважає синдром гострої дихальної недостатності легеневого походження (Філь АЮ. Поєднана травма тіла, підвищення виживання постраждалих, стан проблеми (огляд літератури). Літопис травматології та

ортопедії. 2014; 1-2(29-30):137-9.). Летальність від травматичних ушкоджень значно зростає в часи військових конфліктів та на тлі погіршення умов соціального забезпечення. Отже вибраний автором напрям наукового дослідження є надзвичайно актуальним, особливо на сучасному етапі.

Наукова новизна роботи

Автором дослідження вперше запропоновано використання внутрішньовенного введення гіпертонічного розчину магнію сульфату не для традиційного зменшення судинного тонуусу та показників артеріального тиску, а з метою прискорення зростання об'єму циркулюючої крові (ОЦК) в умовах його дефіциту на тлі крововтрати в процесі початкової рідинної ресусцитації у постраждалих на політравму. Ефект обумовлено дією сил осмосу, внаслідок яких певна частина рідини з інтерстиціального сектора швидко надходить до внутрішньосудинного компартменту, внаслідок чого відбувається прискорення збільшення ОЦК, і разом з тим зростають показники артеріального тиску та периферична тканинна перфузія. Цей ефект значно випереджає розслаблюючу дію магнію на гладку мускулатуру судинних стінок, що дозволяє забезпечити швидке зростання перфузії органів і систем без ризику розвитку гострої судинної недостатності. Пригнічення тахікардії та нормалізація серцевого ритму разом із блокуванням надходження до клітин іонізованого кальцію створюють захисний ефект для міокарда та інших органів, сприяють покращенню механіки серцевих скорочень, зростанню серцевого викиду, скороченню періоду шокової ішемії/реперфузії та мають захисний ефект через обмеження надмірної активації процесів вільнорадикального окислення та асоційованого з ним ушкодження клітинних мембран.

Наукова новизна також полягає у виявленні надмірної кількості ендогенного монооксиду вуглецю, а разом з тим, утворенні надмірного вмісту в крові карбоксильованого гемоглобіну в постраждалих на політравму. При вивченні результатів сучасних досліджень можна заключити, що подібних результатів ще не було виявлено ні в одному з

досліджень, присвячених зазначеній проблемі. Проте результати роботи були цілком очікуваними. Адже головним джерелом активації ендогенної продукції монооксиду вуглецю є протеїни клітинних мембран, які містять гем, і масивну загибель клітинних мембран спостерігають в умовах тяжких травматичних та реперфузійних пошкоджень

Вперше застосований термін «реоенцефалографічний моніторинг». При проведенні реоенцефалографічного моніторингу у тих постраждалих на політравму, в кого домінували прояви черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості та тяжкої черепно-мозкової травми, простежено закономірності порушень мозкового кровотоку на тлі формування травматичного набряку головного мозку та його регресії під впливом заходів інтенсивної терапії. Доведено, що препарати, які мають, в першу чергу, метаболічну захисну дію, через зміни метаболізму здатні впливати на відновлення нормальної церебральної гемодинаміки, а стан свідомості має щільну пряму кореляційну залежність з станом артеріального припливу крові до головного мозку, показниками, які відбивають швидкість переміщення крові по крупним та дрібним церебральним судинам.

У пацієнтів з переважанням проявів синдрому гострої дихальної недостатності на тлі торакальної травми та забою легень показано накопичення зайвої рідини в легенях, навіть в умовах рестриктивного режиму інфузійної терапії. В дослідженні також показано, що причиною надмірного утворення карбоксильованого гемоглобіну в крові може бути респіраторна гіпоксія на тлі травматичного ураження легень. Препарати з антиокислювальною дією гальмували зазначений патологічний процес та прискорювали відновлення нормального вмісту рідини в легенях та сприяли нормалізації вмісту в крові карбоксильованого гемоглобіну.

Практичне значення роботи

Воно цілком зрозуміле, і полягає в прискоренні відновлення постраждалих на політравму під впливом запропонованих заходів інтенсивної терапії. Зростання добової та тижневої виживаності

постраждалих з політравмою вкрай тяжкого ступеня під впливом магnezіальної терапії, має перспективне значення для подальших розробок. Адже всі пацієнти з вкрай тяжкими ураженнями загинули. Зростання строків виживаності в них при відсутності зменшення летальності сприяє зростанню собівартості лікування. Проте невідомо, скільки ще хворих з тих, хто вижив, могли б загинути, якщо б починаючи з 2016 року в багатопрофільній клініці швидкої та невідкладної медичної допомоги міста Харкова не стали би застосовувати нові методи рідинної ресусцитації, методи захисту головного мозку та респіраторної підтримки, принципи яких збігаються із сучасними уявленнями про патогенез тяжких стресових шоківих пошкоджень та принципи захисту організму в умовах тяжкої гіпоксії та ішемії/реперфузії. Розроблено самостійну оригінальну методику визначення кількості рідини в грудній клітці на основі визначення її анатомічного об'єму та величини грудного імпедансу, що дозволяє отримати результати, що виражені не в умовних одиницях рідини на один кілоом, а в мілілітрах та у відсотках від об'єму грудної клітки, що визначається також в мілілітрах через застосування математичної моделі усіченого конуса. На основі розробок отримано 4 Патенти України на корисні моделі. Практичні рекомендації впроваджено в клінічну практику відділень анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) провідних клінік міст Харкова та Госпіталю Західного регіону міста Львова, які також беруть участь в дослідженнях та розробках з зазначеної проблеми.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень

Роботу написано на достатній кількості клінічного матеріалу. Результати дослідження ефективності всіх заходів інтенсивної терапії, ефект яких вивчався та порівнювався, отримано шляхом формування рівних за числом вибірок з застосуванням простої рандомізації. При виконанні роботи застосовані широко розповсюджені методи дослідження, інформативність яких є визнаною. В клінічній практиці були застосовані уніфіковані методики дослідження. При статистичній обробці проводилася перевірка кожної з

вибірок на відповідність класичному Гаусовому розподіленню. В залежності від результатів цієї перевірки цілеспрямовано застосовані потрібні параметричні або непараметричні критерії порівняння. При порівнянні в групах частоти виявлення певної ознаки застосовувався критерій хі-квадрат Пірсона та ціла серія розрахунків, які демонстрували відсутність випадковості заключення. Значне місце в дисертації займають результати кореляційного аналізу Пірсона. Для статистичної обробки використані програми Microsoft Excel 2010 та on-line калькулятор для статистичної обробки British Medical Journal. Отже всі положення роботи добре обґрунтовані.

Оцінка побудови дисертаційної роботи

Робота побудована згідно з вимогами до Наказу №40 МОН України (12.01.2017): «Вимоги до оформлення дисертацій». Дисертація має такі структурні елементи: титульний аркуш, анотацію українською та англійською з переліком публікацій здобувача, зміст, перелік умовних позначень, вступ, основну частину, що складається з аналітичного огляду та 6 розділів власних досліджень, «аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, список використаних джерел та додатки, включаючи обов'язковий. Це цілком відповідає вимогам Наказу №40. Список літератури має посилання більш, ніж 400 джерел сучасної наукової інформації, більше за 70% з яких опубліковано протягом останніх 5 років.

Оцінка змісту роботи

Основна частина роботи складається з аналітичного огляду та 6 розділів власних досліджень.

В аналітичному огляді подано чітке сучасне визначення змісту терміну «політравма», показано, що найбільшу частину загиблих при отриманні травматичних пошкоджень, становлять саме постраждалі на політравму. В огляді вказано про найбільш розповсюджені причини смерті постраждалих з політравмою. Згідно до сучасних даних, в теперішній час відсутнє утворення

багатьох почасових піків летальності, як це спостерігалось раніше. Максимальний пік летальності приходить на перші 24-48 годин від отримання травми. В подальшому летальність прогресивно зменшується, без короточасних періодів зростання. Показано, що головними причинами загибелі хворих є шок, тяжка черепно-мозкова травма, ураження органів грудної клітки. Коротко представлено зміст міжнародних рекомендацій з проблем надання допомоги постраждалим з політравмою та вказано на їх недоліки. Автор дослідження пропонує в перші години від надходження постраждалих з політравмою до клініки прицільно проводити заходи лікування, які спрямовані саме на зменшення ризику ускладнень, що пов'язані саме із шоком, для зменшення тяжкості реперфузійних пошкоджень. Проведено детальний огляд можливостей захисту організму за допомогою сучасних нейропротекторів, антиоксидантів, антигіпоксантів. Обґрунтовано вибір фармакологічних заходів, вивчення ефектів яких включено до наступних порівняльних досліджень.

В другому розділі викладено матеріали та методи дослідження. Частку інформації по методиці визначення тяжкості травматичних ушкоджень та методику обробки реограм винесено до додатків. Докладно представлено характеристику груп хворих, результати застосування методів інтенсивної терапії в яких порівнювалися. За допомогою порівняння статевих, вікових, антропометричних характеристик, порівняння оцінок тяжкості травми за шкалами ISS та AIS, оцінок стану свідомості за шкалою ком Глазго, провідними показниками, що характеризують стан гемодинаміки, включаючи величину шокового індексу, модифікованого шокового індексу, показано, що порівняння було правомірним, і в жодній групі не спостерігалось початкових недоліків або переваг, які б потім могли б вплинути на кінцеві результати лікування. Так само докладно охарактеризовано анатомічну характеристику ушкоджень та супутню патологію в групах хворих, що порівнювалися. В розділі детально обґрунтовано методику застосування гіпертонічного розчину магнію сульфату. Ретельно розраховано концентрацію магнію

сульфату у стандартизованих розчинах. Разом розраховано вміст іонізованого магнію в цих розчинах, і концентрацію магнію представлено як в грамах на літр, так і в мілімолях на літр. Також розраховано теоретичну осмолярність зазначених розчинів та потенційний приріст ОЦК після їх швидкого застосування. Детально описано всі провідні методики дослідження, формули для розрахунку актуальних показників. Представлено принцип рандомізації. Описано всі статистичні методи, що застосовані.

В третьому розділі роботи представлено результати ретроспективного дослідження, в якому за протоколами патологоанатомічних досліджень вивчались провідні причини летальності серед постраждалих з політравмою вкрай тяжкого ступеня, строки виживаності в таких хворих, залежність строків виживаності від вибору та застосування певного режиму рідинної ресусцитації. Вивчення цього матеріалу протягом 2016-2018 рр. показало, що включення до складу стандартної рідинної ресусцитації інфузії гіпертонічного розчину магнію сульфату в фізіологічному розчині достовірно сприяло значному зростанню стоків виживаності у пацієнтів з політравмою вкрай тяжкого ступеня. Продемонстровано, що головними причинами летальності були декомпенсований геморагічний шок, тяжка черепно-мозкова травма, травма органів грудної клітки.

В четвертому розділі подано результати порівняльного вивчення усунення розладів центральної й периферичної гемодинаміки, що зв'язані з крововтратою та формуванням геморагічного шоку на тлі травми, за допомогою: найбільш розповсюдженої методики рідинної ресусцитації, та із додаванням до неї гіпертонічного розчину магнію сульфату. В цілому перевагу застосування магнію сульфату для прискорення відновлення ОЦК та покращення показників центральної й периферичної гемодинаміки автором представлено досить впевнено. Розділ містить підрозділ, в якому обговорюються проміжні результати дослідження, до яких потім надаються дані про відсутність достовірних відмін при проведенні порівняльного аналізу частоти виникнення побічних ефектів серед хворих основної та

контрольної групи. У хворих основної групи констатоване достовірно менша тривалість перебування у ВАІТ.

П'ятий розділ присвячено висвітленню результатів порівняльного дослідження центральної та периферичної гемодинаміки у постраждалих із міокардіальною контузією. В основній групі дослідження з метою прискорення покращення гемодинамічних показників, усунення тахікардії, захисту мембран кардіоміоцитів застосовувався магнію сульфат. Знайдено, що його додавання достовірно й позитивно впливало на скорочувальну функцію міокарда, та стабільність серцевого викиду. Для її характеристики застосований відносно новий показник – плетизмографічний індекс варіабельності. Через розрахунок «дельти» проводилось оцінка розміру приросту показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, серцевого й ударного індексу та інших показників на етапах дослідження з наступним порівнянням. Отже цей етап дослідження проведено ретельно й якісно. У хворих з міокардіальною контузією та при підозрі на неї вивчено показники маркерів ушкодження міокарда в крові – серцевих тропонінів та міокардіальної фракції креатинфосфокінази. Підтверджено: якщо активність міокардіальної фракції креатинфосфокінази перевищує 4% активності загальної фракції ферменту, мають місце серйозні підстави для констатації в хворого наявності міокардіального ушкодження.

У шостому розділі представлено результати порівняльного дослідження церебральної гемодинаміки у постраждалих з домінуванням клініки черепно-мозкової травми. Пацієнти контрольної групи отримували обсяг терапії, що передбачений змістом настанов Brain Trauma Foundation, а хворим основної групи додатково застосовувався комбінований розчин, що містить бурштинову кислоту, інозин, рибофлавін та нікотинамід. Не зважаючи на те, що жодний з компонентів препарату не має вираженого судинно-активного ефекту, в динаміці виявлено позитивний його вплив на стан церебрального кровообігу. При порівнянні даних дослідження з результатами контрольної групи, виявлено, що препарат прискорював

повноцінне відновлення артеріального припливу до органа, нормалізацію артеріального церебрального судинного тону, який був патологічно підвищеним, швидкість кровотоку по крупних та дрібних судинах, зменшення перенавантаження судин мозку венозною кров'ю. Автором дослідження запропоновано показник, який він назвав «реографічним індексом внутрішньочерепного тиску».

В цьому розділі представлено результати лікування пацієнтів з синдромом гострої дихальної недостатності, який формувався на тлі забою грудної клітки та легеневої контузії. В зв'язку з тим, що головним методом покращення життєздатності хворих, а разом із тим, шляхом до об'єктивізації стану легеневого комплайнсу й імпедансу дихальних шляхів, була респіраторна підтримка, простежено зміни показників напруження кисню та вуглекислого газу в артеріальній крові, величини індексу оксигенації, показників кислотно-основного стану організму. Вивчалися показники центральної й периферичної гемодинаміки, вміст в крові карбоксильованого гемоглобіну, вміст рідини в грудній клітці за допомогою методики NICOM та власної оригінальної методики. Метод визначення кількості рідини в грудній клітці, що запропонований авторами дослідження, викликає зацікавлення й запитання про те, які саме результати були отримані в хворих (або в добровольців), які не мали ознак травматичного пошкодження грудної клітки. Показано, що застосування магnezіальної терапії разом з N-ацетилцистеїном скорочувало строки покращення гемодинаміки, напруження газів в артеріальній крові, легеневого комплайнсу, показників кислотно-лужного стану, вмісту рідини в грудній клітці, а також вмісту в крові карбоксильованого гемоглобіну у хворих з легеневою контузією.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження, в основному, відбиває інформацію про актуальність дослідження, його спрощений дизайн, має короткий перелік методів дослідження, що застосовувалися та основні результати порівняльного дослідження вивчення ефективності заходів інтенсивної терапії у хворих контрольної та основної групи.

Висновки роботи підкріплені демонстрацією найбільш інформативних показників, які характеризують ефект лікування та переваги методики, що пропонується автором. Кількість висновків разом з практичними рекомендаціями цілком відповідає кількості задач дисертаційного дослідження.

Практичні рекомендації є конкретними і такими, що можуть бути без труднощів застосовані у ВАІТ, в яких надається спеціалізована медична допомога пацієнтам з політравмою.

Список літератури подано в алфавітному порядку згідно Vancouver Style. Спочатку представлено публікації українською мовою, потім російською, і наприкінці – англійською. Всі роботи дисертанта, що включено до її анотації, обов'язкового додатку та до автореферату дисертації, включено до списку літератури, і на всі з них є посилання в тексті дисертації.

Додатки містять обов'язковий додаток А та додатки, що висвітлюють методику оцінки тяжкості травматичних ушкоджень, методику обробки та трактування церебральних реограм, описи Патентів України на корисні моделі.

Недоліки дисертації

Автор дослідження намагався довести, що кількісна продукція ендогенного монооксиду вуглецю та карбоксильованого гемоглобіну має прямий щільний зв'язок із тяжкістю гіпоксичного ушкодження організму під час шоку, відповідає тривалості та тяжкості періоду ішемії / реперфузії. Всі зазначені закономірності автор роботи намагався продемонструвати через результати лінійного кореляційного аналізу. Проте залишилося питання: чи мали місце такі самі зв'язки при порівнянні ступеня тяжкості травматичного ушкодження (наприклад, за шкалою ISS) та інтенсивністю продукції карбоксильованого гемоглобіну?

Автором продемонстровано, що включення до складу рідинної ресусцитації гіпертонічного розчину магнію сульфату сприяло достовірному зменшенню утворення карбоксильованого гемоглобіну у постраждалих на

політравму під час реперфузії. Проте, автор чітко не відповів, який механізм дії магнію сульфату став провідним. Тобто: продукція карбоксильованого гемоглобіну зменшувалася: 1) за рахунок прискорення відновлення ОЦК? 2) за рахунок зростання іонізованого магнію в крові? 3) за рахунок обох механізмів? 4) за рахунок обох механізмів, проте переважала дія певного впливу? Безумовно, всі ці уточнюючі аспекти дослідження мають свій науковий інтерес, і свою наукову новизну.

В тексті дисертації зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Проте недоліки, що перераховано, не зменшують наукової цінності дослідження дисертанта та його важливої практичної значимості.

Запитання до здобувача

1. В літературному огляді дисертації вказано, що середня статистична тривалість апаратної респіраторної підтримки у хворих з ознаками ГРДС I-II ступеня тяжкості становить 3,5 доби, а у власному дослідженні її тривалість у таких хворих перевищила 4 доби. Чи можна в таких випадках говорити про покращення ефекту заходів інтенсивної терапії?

2. Чи не спостерігали при застосуванні магnezіальної терапії розвитку брадикардії та порушень внутрішньосерцевої провідності? Якщо констатували, то скільки таких випадків Ви спостерігали?

3. Чому розрахунок величини плетизмографічного індексу варіабельності було використано лише при дослідженні пацієнтів з міокардіальною контузією?

Заключення

Дисертація кандидата медичних наук Олексія Володимировича Білецького «Корекція церебрального кровообігу, респіраторної функції легень та центральної й периферичної гемодинаміки у постраждалих на політравму» виконана на актуальну тему, ґрунтується на численній кількості клінічних спостережень та результатах сучасних інформативних методів дослідження, містить наукову новизну й за темою дисертації опубліковано

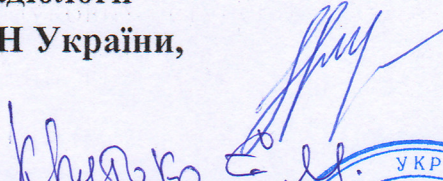
достатню кількість статей у фахових виданнях України, 2 монографії, які повноцінно висвітлюють зміст роботи. Автором роботи отримані нові науково обгрунтовані результати, які дозволяють підвищити ефективність лікування пацієнтів зазначеною складною патологією. Всі положення й висновки дисертації добре обгрунтовані. Автореферат дисертації цілком відбиває її основний зміст.

Таким чином дисертаційна робота Білецького Олексія Володимировича «Корекція церебрального кровообігу, респіраторної функції легень та центральної й периферичної гемодинаміки у постраждалих на політравму», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 за своєю актуальністю, новизною, практичними значеннями отриманих результатів, ступеню обгрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих в висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладеного матеріалу в наукових статтях та на наукових форумах, цілком відповідає вимогам п. 10. «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами і доповненнями) та №656 від 19.08.2015, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – «анестезіологія та інтенсивна терапія».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

**завідувач відділення анестезіології
з ліжками для інтенсивної терапії
ДУ «Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України,
доктор медичних наук**

Є.М. Крутько

Підпис 
ЗАВІРЕНО
Вчений секретар
ДУ «ІМРО ім. С.П. Григор'єва НАМН України»
20
