

Відгук офіційного опонента  
Товариство спеціалізованої  
вченої ради ДФ 64.051.012  
м. Львів

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Одеського національного медичного університету МОЗ України

**Тарабріна Олега Олександровича**

на дисертаційну роботу асистента кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України

**Матвєєнко Марії Сергіївни**

на тему: «Оптимізація інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування при політравмі» представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.051.012 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України від 19.03.2021 р. № 343 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### 1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Найбільш тяжкий і складний контингент хворих для охорони здоров'я – це постраждалі з множинною і поєднаною травмою. Данні літературних джерел вказують на те, що серед пацієнтів із політравмою летальність досягає аж 60% у постраждалих з конкуруючими домінуючими ушкодженнями. Провідними причинами ранньої летальності при політравмі виступає – гостра крововтрата і шок (13,5%) внаслідок пошкодження паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, судин грудної стінки, переломів зі зміщенням переднього і заднього півкільця таза; «мозкова смерть» від набряку і дислокації головного мозку у потерпілих з домінуючою черепно-мозковою травмою (17,9%); інфекційні ускладнення (пневмонія, гнійна інтоксикація, сепсис) (28,9%); синдром поліорганної недостатності (37,5%).

Однією з клінічних проблем політравми вважається синдром взаємного обтяження ушкоджень, що характеризується потенціюванням патологічних факторів, формуванням поглиблюючого ефекту, і як наслідок більш тяжким перебігом кожного пошкодження з вищим ризиком розвитку ускладнень та смертності. В той же час оперативні ушкодження організму від усіх процедур викликають стереотипні каскади нейроендокринних, метаболічних, імунологічних, гемодинамічних, гемореологічних відповідей. Травматичність хірургічного втручання вважається базисом для розвитку гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді і формування несприятливого результату при існуючій інфекції.

Останні роки демонструють як зниження летальності в гострому періоді ТХ, так і збільшення рівня тяжких ускладнень більш ніж в три рази. В структурі ускладнень, інфекційні займають лідируючу позицію, а саме сепсис розвивається у 3,9% хворих, у 11,1% постраждалих перебіг ТХ ускладнюється розвитком гнійно-септичних процесів: нагноєнням ран – 8,8% і різноманітними видами некрозів – 6,7%. Найбільш частими причинами смерті при ускладненому перебігу політравми є пневмонія, перитоніти та ранова інфекція

Гіпоксія відіграє ключову роль у патогенезі синдрому системної запальної відповіді, синдрому поліорганної недостатності (СПОН) та травматичної хвороби (ТХ). Це відбувається в результаті порушень доставки кисню тканинам, підвищення їх енергоспоживання. Крововтрата, гіперфузія, ішемія знижують доставку клітинам кисню і субстратів, перемикають метаболізм організму на анаеробний шлях, що у свою чергу веде до зниження синтезу АТФ, а на молекулярному рівні до активації біохімічних каскадів запалення та апоптозу.

Лікування ускладнень поєднаної травми в міру їх прояву, навіть з використанням найсучасніших методів інтенсивної терапії часто не усуває розвиток декомпенсації ауторегуляторних механізмів, тому нерідко результат травми визначається комплексом превентивних заходів, спрямованих на

запобігання різних порушень гомеостазу. У клінічних та експериментальних роботах докладаються великі зусилля, щодо пошуку шляхів захисту клітин та тканин від шкідливих чинників та полегшення метаболічного відновлення після їх впливу. Чисельні дослідження показують, що введення антиоксидантів та антигіпоксантів поряд з рідинами призводить до поступового збільшення рівня виживання хворих за рахунок значного зниження окисного стресу, інтенсивності запальної відповіді, нормалізації гомеостазу. В цілому, в даний час спектр речовин, що мають антиоксидантні та антигіпоксантні властивості, досить широкий. При цьому ключовим моментом, має бути розуміння взаємозв'язку між хімічною будовою молекули антиоксиданту і механізмом реалізації його ефектів.

Тому, враховуючи невирішеність ряду питань, тема дисертаційної роботи Матвеєнко М.С. «Оптимізація інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування при політравмі» є актуальною.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Діагностика та прогнозування перебігу травматичної хвороби у хворих з політравмою та гострим абдомінальним синдромом», № державної реєстрації 0117U004824.

Автор є співвиконавцем роботи.

## **3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.**

Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, спираються на достатній обсяг клінічного матеріалу, є аргументованими, відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Обґрунтованість та достовірність наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, базуються на результатах клінічного обстеження 88 осіб з діагнозом «Політравма», хірургічна корекція

яких проводилась відповідно до концепції багатоетапної оперативної корекції (БЕОК). Виходячи з призначеної схеми інтенсивної терапії (ІТ) всі пацієнти були поділені на 2 групи. Хворі І-ї групи отримували традиційну ІТ відповідно до локального клінічного протоколу надання медичної допомоги при політравмі. Пацієнтам ІІ-ї групи додатково проводилась інфузія D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів.

У дисертаційному дослідженні використані сучасні загально-клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Необхідно відзначити, що використані автором методи є сучасними і вірогідними. Рівень цих досліджень є достатнім для формування основних наукових положень дисертації. Отримані результати переконливі, мають теоретичне та практичне значення.

Таким чином, грамотний методологічний підхід, вдало побудований дизайн дослідження, чітке формулювання мети та завдання, вирішення яких розв'язують представлену наукову проблему, дозволяють вважати основні наукові положення дисертації ґрунтованими на результатах власних досліджень здобувача науково обґрунтованими. Достовірність отриманих результатів підтверджена їх статистичним опрацюванням і не викликає сумнівів. Виконаний обсяг роботи дозволяє автору запропонувати для впровадження в практичну медицину конкретні рекомендації щодо проведення ІТ хворих на ТХ при політравмі.

#### **4. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Проаналізувавши здобутки дисертаційного дослідження, варто відмітити наступні результати, що мають наукову новизну.

Вперше обґрунтовано, що етапи багатоетапної оперативної корекції при політравмі асоційовані з наявністю ризику повторних гіпоксичних уражень організму через механізми недосконалої компенсації гіпоксії змішаного генезу, при якій спостерігається глибокі порушення параметрів гомеостазу, зсув метаболічних процесів в бік анаеробного дихання.

активація реакцій пероксидації. Зокрема уточнено роль маркерів метаболізму еритроцитів у перебігу травматичної хвороби.

За результатами оцінки кисневого статусу отримані нові відомості щодо різниці показників споживання й доставки кисню в групах дослідження в зв'язку з різним потенціалом фізіологічних резервів організму на тлі геморагічного шоку спричиненого політравмою, які не відповідали метаболічним потребам. Вірогідно це реалізується за рахунок здатності потенціювати адаптивні захисні механізми й знижувати кисневу заборгованість.

Вперше запропоновано застосування розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату під час проведення інтенсивної терапії у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування, що дозволило вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизити рівень таких ускладнень, як ренальна дисфункція на 31%, тромбогеморагічні на 24% та інфекційно-запальні ускладнення на 43%. Оптимізована інтенсивна терапія забезпечує достовірно меншу потребу в продовженні використання норадреналіну на 20% й скорочення строків перебування (на 4 доби) у відділенні інтенсивної терапії.

Доповнені й поглиблені наукові дані про патологічні механізми травматичної хвороби у постраждалих з політравмою, які перенесли шок, проте потребують подальшої багатоетапної хірургічної корекції в умовах недосконалої компенсації життєво важливих функцій організму.

Розширено наукові данні щодо змін функціональних властивостей еритроцитів. А саме, у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції має місце зменшення середнього об'єму еритроцита більш ніж на 10% через 24 години й 15% на 3 добу після отримання травми та перенесеного шоку; зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті приблизно на 17% в період з 1-ї по 3-тю добу; зменшення середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті приблизно на 6% від вихідного рівня на 3 добу; збільшення відносно стартового рівня показника

ширини розподілу еритроцитів на 30% через 24 години й приблизно на 8% на 3 добу й тенденція до нормалізації показника починаючи з п'ятої доби травматичної хвороби.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження.**

Результати виконаної дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації мають безпосередній вихід в клінічну практику, оскільки доповнюють рекомендації щодо оптимізації інтенсивної терапії хворих на травматичну хворобу при необхідності застосування тактики багатоетапної оперативної корекції, яка сприяє відновленню компенсації життєво важливих функцій організму на тлі проведення етапних оперативних втручань. Обґрунтовано, що при визначенні термінів наступних етапів оперативних втручань необхідно враховувати рівень адаптаційних механізмів (серій стресу), що проявляється компенсацією метаболізму та функціональних показників еритроцитів.

На підставі отриманих результатів запропоновано оптимізувати інтенсивну терапію за рахунок додаткового введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину, протягом 10 днів дозволило зменшити рівень ускладнень в середньому більш ніж на 20%.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, впроваджено до клінічної практики КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Нова Водолага; КЗОЗРГМО «Дергачівська ЦРЛ» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Дергачі; КНП «Вовчанська ЦРЛ», м. Вовчанськ.

#### **6. Зміст дисертації, її завершеність в цілому.**

Дисертаційна робота відповідає вимогам до оформлення дисертації згідно наказу МОН України від 12.01.2017 № 40, викладена на 173 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів

результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, що містить 205 найменувань та додатків. Дисертацію проілюстровано 35 таблицями та 18 рисунками. Написана українською літературною мовою, викладена чітко, послідовно і обґрунтовано.

**Анотація** віддзеркалює найбільш вагомні результати, отримані під час виконання дисертаційного дослідження на двох мовах (українська та англійська).

У **вступі**, обґрунтовані проблеми ІТ хворих на травматичну хворобу (ТХ) при політравмі, сформульовані мета та конкретні завдання, висвітлена наукова новизна і практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора в дослідження.

**Перший розділ** «Сучасний стан питання періопераційної інтенсивної терапії у хворих з політравмою, які потребують багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування», містить огляд літератури, базується на достатній кількості джерел. В даному розділі автор наводить дані щодо епідеміології політравми, розкриває стан проблеми БЕОК у хворих на ТХ, особливості її клініко-патогенетичного перебігу, висвітлює найважливіші для оцінки перебігу ТХ діагностичні показники, оцінює ускладнення та шляхи їх корекції.

**Другий розділ** «Матеріали та методи» описує дизайн дослідження, містить критерії включення та виключення, детальний опис груп пацієнтів, які увійшли у дослідження. В розділі автором наведено перелік застосованих клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів, які відповідають меті, завданням роботи та принципам доказової медицини.

У **третьому розділі** «Стан хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі на момент надходження до стаціонару» наведено результати аналізу стану пацієнтів на ТХ при БЕОК на підставі загальних функціональних показників організму. Викладені особливості діагностичного процесу на

етапі надходження пацієнтів до операційної, насамперед оцінка ступеня тяжкості травми й стану пацієнтів за шкалами Abbreviated Injury Scores (AIS), Injury Severity Score (ISS), Glasgow Coma Scale (GCS), Trauma score Injury severity score (TRISS), кафедри військово-польової хірургії, стан при надходженні (ВПХ-СП), Polytrauma score, Hannover (PTS), Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II); визначення об'єму крововтрати, контроль параметрів гемодинаміки й рівня оксигенації тканин, рівня лактату, пірувату, АТФ, 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ), глюкози та фосфору в крові, базових лабораторних показників.

**Четвертий розділ** «Аналіз динаміки показників системи транспорту кисню у постраждалих з політравмою» має два підрозділи. В першому наведена динаміка показників центральної гемодинаміки у пацієнтів груп спостереження у гострому та ранньому періодах ТХ при БЕОК з періодами очікування при політравмі. Встановлено, що пацієнти II-ї групи, які отримували додатково до стандартного комплексу ІТ лікування розчином D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів, швидше виходили зі стану шоку за рахунок досягнення достовірно кращих показників скорочувальної здатності й продуктивності серця. У другому підрозділі описано динаміку показників транспорту кисню у гострому та ранньому періодах ТХ при БЕОК з періодами очікування при політравмі. Відзначено, що спочатку низький серцевий викид у всіх пацієнтів обумовлював зниження доставки кисню ( $iDO_2$ ), а рівень споживання кисню ( $iVO_2$ ) на другому і третьому етапах дослідження показав різноспрямований характер змін у групах дослідження. Збільшення рівня споживання кисню у пацієнтів II-ї групи, які додатково до стандартної схеми ІТ отримували D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, на відповідних етапах відбувалося завдяки збільшенню віддачі кисню тканинам через поліпшення дисоціації оксигемоглобіну при зростанні в еритроцитах кількості 2,3-дифосфогліцерату.



П'ятий розділ присвячено аналізу динаміки морфометричних властивостей еритроцитів у постраждалих з політравмою. Висвітлені коливання морфологічних властивостей еритроцитів в гострому та ранньому періоді ТХ при БЕОК, що підтверджено патологічними змінами показників еритроцитарних індексів. Дані зміни лабораторних показників є об'єктивними показниками наявності значущих відмінностей у пацієнтів порівнюваних груп. Оптимізована терапія, що застосовувалась при лікуванні пацієнтів II-ї групи, позитивно впливає на морфологічні властивості еритроцитів, сприяє кращому їх відновленню після перенесеної гіпоксії, що спричинила множинна травма.

У шостому розділі представлено аналіз динаміки показників системи перекисного окислення ліпідів та метаболізму еритроцитів у постраждалих з політравмою. Встановлено, що антиоксидантний захист був більш ефективним у пацієнтів II-ї групи, про що свідчать достовірні відмінності в динаміці рівнів первинних та вторинних продуктів реакцій пероксидації у досліджуваних. При оцінці динаміки показників метаболізму еритроцитів доведено, що до 3-ї доби зберігається найбільша напруженість компенсаторних механізмів, що підтверджується динамікою вивчених маркерів, а саме глюкози, лактату, пірувату, АТФ, 2,3-ДФГ та фосфатів, причому максимальне напруження резервних можливостей припадає на кінець 1-ї доби з моменту травми. Досліджувані параметри беруть безпосередню участь в клітинному метаболізмі кисню. Порушення забезпечення клітини киснем призводить до зменшення енергетичного потенціалу в тканинах, що виражається зниженням концентрації АТФ, тобто ефективність аеробного енергетичного обміну знижується. Враховуючи місце у метаболічному ланцюзі, встановлено, що системне введення D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату сприяє відновленню активності 2,3-ДФГ й нормалізації рівня АТФ вже через 5 днів ІТ й більш виражене підвищення рівня АТФ й 2,3-ДФГ на фоні менш вираженого росту лактату.

**Сьомий розділі** «Ефективність запропонованих алгоритмів терапії та обговорення і узагальнення результатів власних спостережень у постраждалих з політравмою» є заключним, в якому проведено аналіз кількості та характеру ускладнень, обчислено середній термін перебування пацієнтів у ВІТ, вивчено потребу в застосуванні симпатоміметиків на різних етапах дослідження. Отримані зв'язки між варіантом оптимізованої ІТ та меншої кількості таких ускладнень, як інфекційно-запальні, тромбоембологічні та ренальна дисфункція.

**Висновки** є вірогідними, обґрунтованими, повністю відображають зміст результатів роботи, відповідають поставленій меті та завданням. **Практичні рекомендації** чітко сформульовані та сприяють удосконаленню лікування хворих на ТХ при політравмі.

#### **7. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

Аналіз матеріалів дисертації засвідчив, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які представлені до захисту, відображені в періодичних виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті у періодичних наукових виданнях держав-членів Європейського Союзу, 1 монографія, 7 праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації, 1 патент на корисну модель.

#### **8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.**

У процесі вивчення роботи суттєвих недоліків не виявлено. Зустрічаються поодинокі стилістичні та технічні помилки (неточності), які не є принциповими і не знижують її наукової цінності.

В порядку дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні питання:

1. Чи спостерігали Ви такі патогенетично обумовлені ускладнення як геморагічні та тромбоемболічні у пацієнтів груп дослідження. Яким було їх розподілення відповідно до періодів травматичної хвороби?

2. Яким чином ви обирали тактику корекції даних порушень гемостазу?
3. Чим визначається вплив D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату на процеси перекисного окислення ліпідів при травматичній хворобі?

**Висновок.** Дисертаційна робота Матвеєнко Марії Сергіївни «Оптимізація інтенсивної терапії в періопераційному періоді багатоетапної оперативної корекції з періодами очікування при політравмі» є закінченим науковим дослідженням, в якому вирішена важлива наукова задача – покращення результатів лікування пацієнтів з травматичною хворобою при політравмі лікувальна тактика, яких передбачає проведення багатоетапної оперативної корекції, шляхом удосконалення методів профілактики післяопераційних ускладнень під час проведення інтенсивної терапії в періопераційному періоді. Вивчення дисертації дозволяє зробити висновок, що за актуальністю, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим пп. 10. 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року № 979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Заслуженій діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної  
терапії та медицини невідкладних станів  
Одеського національного медичного  
університету МОЗ України

