

ВІДЗИВ

на дисертаційну роботу Шульга Микола Вікторович «Періопераційна корекція окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози» подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 — анестезіологія та інтенсивна терапія

1. Актуальність теми. Рак молочної залози посідає перше місце в Україні серед злоякісних пухлин у жінок. Захворюваність складає 46-49 на 100 тис. жіночого населення. Спостерігається постійне зростання частоти цього захворювання. Необхідність постійної уваги до проблеми онкозахворюваності на рак молочної залози підтверджена статистичними даними, згідно яких щорічно його діагностують у 180 000 пацієток в Європі, 130 000 - в США, 16 000 - в Україні. Таким чином, рак молочної залози є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок, яке складає близько 19% від усіх злоякісних пухлин. Рівень захворюваності за останні 40 років збільшився більш ніж утричі.

Основним методом ефективного лікування цієї патології є адекватне хірургічне втручання, при цьому, частота, вид та ступінь радикальності визначається зональною топографією пухлини й клінічною групою пацієнтів. Однією з проблем тактики анестезіологічного забезпечення полягає у корекції метаболічних порушень які виникають етапах комплексного лікування. Серед них виділяється порушення окисно-відновлюваного метаболізму, що розглядаються у якості одного із патогенетичних механізмів формування та розвитку онкологічних захворювань, з іншого, – проведення неoad'ювантної терапії та радикальних хірургічних втручань самі по собі можуть бути тригерними факторами. На цьому тлі пригнічення антиоксидантної системи

(АОС) хворих, зокрема її ензимної та неензимної ланок внаслідок зміни процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), активації перекісного окиснення ліпідів та деяких інших порушень метаболізму.

Водночас, до теперішнього часу не встановлено закономірності формування стану окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози. Відсутні дані щодо частоти та характеру метаболічних розладів окиснювального гомеостазу у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Виходячи з цього, мета роботи сформульовано як: збільшення ефективності терапії підтримки у пацієнтів, що перенесли радикальне комплексне лікування на рак грудної залози шляхом призначення додаткової періопераційної терапії з визначенням додаткових біохімічних критеріїв, оцінки когнітивного стану пацієнтів з урахуванням віку пацієнтів.

Дисертаційна робота Шульга М.В. виконана як частина комплексної планової науково – дослідницької роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії в умовах Державної установи «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України») та є фрагментом кафедральних науково-дослідних робіт «Інтенсивна терапія синдрому поліорганної дисфункції у хворих із сепсисом» (держ. реєстраційний номер 0112U002383), «Профілактика стрес-індукованих уражень органів» (держ. реєстраційний номер 0113U002284).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій.

Результати дисертаційної роботи ґрунтуються на аналізі дослідження 126 пацієнтів які було прооперовані з приводу раку молочної залози, що цілком достатньо для статистичного аналізу отриманих результатів та для вироблення теоретичних висновків.

Проведено порівняльний аналіз різних підходів загальної анестезії: на

основі діпрофолу, фентанілу та кетаміну і групи із застосуванням лише діпрофолу та фентанілу. Протягом дослідження визначенню підлягало загальна якість життя, за результатами аналізу формувався соціопсихологічний профіль пацієнта. Додаткове досліджувався ензимний ланцюг антиоксидантної системи та перекісного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетики клітиною.

Обґрунтованість практичних рекомендацій базується на широкому клінічному матеріалі та спостереженні за хворими на всіх етапах хірургічного лікування пацієнтів з раком молочної залози. Крім того, розроблено засоби ранньої діагностики ефективності періопераційного лікування, визначено інформативні показники оцінки стану перекісного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту у хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією, які впроваджені у практичну діяльність в роботу клінік Державних установ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», комунальних закладів охорони здоров'я «Харківська обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова», «Харківський обласний клінічний онкологічний центр», а також у навчальний процес і науково-дослідницьку діяльність на кафедрі медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, кафедрі онкології Харківського національного медичного університету.

3. Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.

У дисертаційній роботі використані сучасні методи порівняльної

оцінки різних підходів до анестезіологічного забезпечення з поглибленим уявленням про механізми регуляції стану перекісного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту у хворих на рак грудної залози з періопераційним курсом променевої терапії з наступним хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією. З визначенням ролі та механізму реалізації оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози, зокрема за анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування та проведення інтенсивної терапії з урахуванням віку пацієнтів, їх когнітивної функції. Досліджено метаболічні зміни, пов'язані з обсягами та тривалістю неoad'ювантної терапії і які визначають особливості доопераційної та інтраопераційної інтенсивної терапії та визначаються клініко-функціональним станом різних ланок про- й антиоксидантного захисту хворих, що є передумовою клінічної гетерогенності та індивідуалізації антиоксидантної корекції у пацієнтів похилого і старчого віку.

Обсяг клінічних, лабораторних, загально клінічних, психологічних, психосоціальних, біохімічних, колориметричних, спектрофотометричних і статистичних є достатнім для одержання достовірних результатів і формулювання висновків дисертації. В методологічному плані, дисертація відповідає вимогам оцінки якості інтенсивної терапії для цього контингенту хворих, а отримані дані та їх статистична обробка не викликає сумніву. Керуючись власними дослідженнями та даними літератури, дисертант відпрацював оптимальний для даної категорії хворих варіант анестезії та інтенсивної терапії.

Таким чином, отримані автором результати ґрунтуються на достатній кількості спостережень та мають високий ступінь достовірності. Усе це дозволило автору відповісти на поставлені у дисертаційній роботі завдання та сформулювати висновки та практичні рекомендації.

4. Наукова новизна отриманих результатів.

В роботі визначено механізми регуляції стану перекісного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту у хворих на рак грудної залози з періопераційним курсом променевої терапії з наступним хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Вивчено роль та механізми реалізації оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози, зокрема за анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування та проведення інтенсивної терапії з урахуванням віку пацієнтів, їх когнітивної функції.

Вперше досліджено метаболічні зміни, пов'язані з обсягами та тривалістю неoad'ювантної терапії і які визначають особливості доопераційної та інтраопераційної інтенсивної терапії та визначаються клініко-функціональним станом різних ланок про- й антиоксидантного захисту хворих, що є передумовою клінічної гетерогенності та індивідуалізації антиоксидантної корекції у пацієнтів похилого і старчого віку.

Розроблено новітній підхід до забезпечення безпеки пацієнток і компенсацію життєво важливих функцій організму, порушених під впливом захворювання, операційної травми тощо на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією з метою скорочення післяопераційного періоду, більш раннього початку ад'ювантного лікування, зменшення лімфореї.

Наукову новизну отриманих результатів підтверджено заявкою на корисну модель (Спосіб прогнозування результативності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози / Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Заявка на корисну модель UA, G01N33/00; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — № а201607675; заявл. 12.07.2017.).

5. Повнота викладу змісту дисертації в опублікованих роботах.

За матеріалами дисертації опубліковано 14 друкованих робіт, з них 6 у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень (1 у журналах, індексованих міжнародними наукометричними базами чи за кордоном, 2 в моноавторстві), 8 тез доповідей.

6. Зміст дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо її оформлення.

Представлена на рецензію дисертаційна робота є закінченою науковою роботою, викладена українською мовою на 185 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження і п'яти підрозділів власних спостережень, заключення, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 19 таблицями і 22 рисунками. Список використаної літератури містить 209 джерел, з яких 110 — кирилицею, 99 робіт — латиницею, що складає 28 сторінок.

Огляд літератури присвячений освітленню сучасного погляду на проблему окисно-відновлюваного метаболізму при онкологічній патології і розглядаються у якості одного із патогенетичних механізмів формування та розвитку онкологічних захворювань та в наслідок проведення неoad'ювантної терапії та радикальних хірургічних втручань. Визначене сучасний стан активації перекісного окиснення ліпідів, пригнічення антиоксидантної системи, зокрема її ферментативної та неферментативної ланок на тлі процесів вільнорадикального окиснення.

Водночас, автором визначене недостатність даних щодо закономірностей окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, а також щодо впливу NO-залежних метаболітів на стан глибини та типу метаболічних порушень у базових функціональних підсистемах окисно-

відновного метаболізму. Недостатність такої інформації, на думку автора, спрямовує в бік удосконалення хірургічний етап лікування. Зауважується, що до теперішнього часу не встановлено закономірності формування стану окиснювального гомеостазу, відсутні дані щодо частоти та характеру метаболічних розладів окиснювального гомеостазу та відсутня доказова база для проведення патогенетичне індивідуалізованої інтенсивної терапії.

Все викладене вище свідчить про ряд невирішених питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність.

Розділ матеріали та методи написаний добре. Обрані методи діагностики є актуальними. Клінічний матеріал кандидатської дисертації склали результати обстеження хворих на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектomie грудної залози з лімфодисекцією, яких було стратифіковано за ознакою додаткового використання антиоксидантних засобів: група «А» ($n_1=57$ осіб - контрольна) та група «Б» ($n_2=69$ особи, яким виконано антиоксидантну протекцію). Групи були зіставні за основним та супутнім діагнозами, характером та обсягом оперативного втручання, статтю, віком, вихідним соматичним статусом.

Детально представлені схеми анестезіологічної допомоги та моніторингу стану хворих на етапах хірургічного лікування. Обрані статистичні методи контролю є актуальними та валідними.

Розділ 3 присвячене визначенню особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема ферментативного ланцюга та рівня накопичення продуктів окиснення ліпідів мембран клітин. Визначене, що одним із базових напрямків інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на рак грудної залози при хірургічному втручанні шляхом проведення квадрантектomie з лімфодисекцією є корекція окисно-відновного метаболізму, яка має бути спрямована на гармонізацію (замісну або природну активацію) ферментативного забезпечення цих процесів з метою

зниження вмісту продуктів перекісного окиснення ліпідів мембран клітин та профілактики метаболічних розладів.

В розділі 4 висвітлює питання ефективності застосування антиоксидантного захисту характеризується досягненням меншої активності окисної модифікації білків плазми крові на 2-у добу та збереженням такого метаболічного стану і на 1-й тиждень.

Застосування антиоксидантних засобів достовірно зменшує активність утворення альдегідних продуктів окиснювальної модифікації білку в спонтанних реакціях не тільки в спонтанних, але і в індукованих реакціях, що свідчить на користь зменшення метаболічних резервів для реалізації оксидативного стресу та детермінації патогенетичного механізму окисних модифікацій білку.

В розділі 5 вивчено особливості окисно-відновного метаболізму, зокрема стану енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу у пацієнтів з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії.

Визначено, що інтраопераційна антиоксидантна протекція окиснювального гомеостазу при хірургічних втручаннях дозволяє контролювати та впливати на механізми гліколізу, тоді як підтримання на необхідному рівні вмісту аденілових нуклеотидів можливе лише за умов інтраопераційної антиоксидантної протекції. Завдяки використанню періопераційної терапії підтримки вдається скоротити строки загоєння післяопераційної рани, зменшення часу лімфорей після операцій, що сприяло більш ранньому початку ад'ювантного лікування, особливо у контингенті пацієток віком 60 років і більше. Істотних відмінностей стану окисно-відновного метаболізму за різних схем анестезіологічного забезпечення не встановлено.

В розділі 6 наводиться аналіз психологічних та психосоціальних показників в динаміці. Визначає закономірності щодо величин оцінки тяжкості стану, перспективи застосування засобів ад'ювантної терапії у

більш ранні терміни, що особливо істотно для контингенту літніх пацієнок за рахунок можливості вчасно почати хіміо- та променеви терапію, і потенційно дозволяє поліпшити прогноз, знизити вірогідність несприятливих виходів, підвищити соціальну та економічну ефективність лікування. Виявлене поліпшення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, віддзеркалює істотні позитивні зміни не тільки у медичному, але й психосоціальному аспекті в динаміці лікування.

Як зауваження до цих розділів можливо сказати, що велика кількість матеріалу досить заважає сприйняттю даних дослідження, та, можливо, доцільно було дати ці дані в додаткових діаграмах. Це зауваження не є принциповим.

Як зауваження до цих розділів можливо виділити не розкриття аспектів геморагічних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді та співвідношення тривалості (якщо була необхідність) ШВЛ у відділенні інтенсивної терапії.

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.

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. В якому міжнародному протоколі застосовується антиоксидантна терапія?
2. В чому полягає актуальність порівняння комбінації діпрофол, фентаніл, кетамін та діпрофолу з фентанілом для науки і практики?
3. Як пов'язані між собою механізми реалізації оксидативного стресу та вік пацієнок?

7. Висновок.

Дисертаційна робота Шульга Микола Вікторович «Періопераційна корекція окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози», яка виконана під науковим керівництвом професора А.А. Хижняк є самостійним закінченим науковим дослідженням. За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом та достовірністю досліджень і наукових результатів оскільки вирішує проблему анестезіологічного забезпечення пацієнток, оперованих з приводу раку грудної залози і відповідає вимогам п.п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

“17” 08 2017 р.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,

професор, завідувач кафедру анестезіології, інтенсивної терапії,

гематології та трансфузіології Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ

О.О. Павлов

