

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
доктора медичних наук, професора кафедри хірургії, анестезіології та
інтенсивної терапії післядипломної освіти, директора Інституту
післядипломної освіти Національного медичного університету імені
О. О. Богомольця, м. Київ, Кучина Юрія Леонідовича
на дисертацію

Дмитрієва Дмитра Валерійовича
«ПЕРИОПЕРАЦІЙНА АНАЛГЕЗІЯ У ДІТЕЙ В ОНКОХІРУРГІЇ»
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 теми. Представлена робота Д.В. Дмитрієва присвячена актуальній проблемі - періопераційному знеболенню в онкохірургії. Відомо, що на сучасному етапі в Україні щорічно біля 40 000 онкологічних хворих потребують паліативного лікування, яке включає потужну знеболюючу терапію.

Найбільш спроможною концепцією формування стійкого больового синдрому із виникненням підвищеної больової чутливості в теперішній час є існування вогнища запалення, яке сприяє тривалій аферентації та утворенню вогнищ патологічного збудження та імпульсації в центральній нервовій системі.

Ефективне усунення больового синдрому має досягатися шляхом використання методів мультимодального знеболювання, кожний з компонентів якого найкращим чином впливає на відповідну ланку патогенезу розвитку болю.

Больовий синдром в ранньому післяопераційному періоді у дітей є актуальною проблемою клінічної хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії. В літературі, присвяченій знеболенню в післяопераційний період, існують дані, що від 33 до 75 % пацієнтів, які перенесли планові та екстрені хірургічні втручання, страждають від післяопераційного болю, а розвиток хронічного больового синдрому зустрічається від 12 до 75 % в залежності від типу оперативного втручання.

У дисертаційній роботі Д.В. Дмитрієва представлено вирішення актуальної проблеми сучасної анестезіології та інтенсивної терапії, а саме розробки стратегії післяопераційного знеболення у дітей з онкологічною патологією, шляхом впровадження та використання нових методів мультимодальної аналгезії на підставі уточнення механізмів формування розвитку синдрому післяопераційної гіпералгезії.

Наукова новизна роботи не викликає сумнівів - на основі отриманих результатів та переосмислення наукових знань про формування та подальший перебіг больового синдрому в післяопераційному періоді у дітей, розроблено і впроваджено нову стратегію післяопераційного знеболення у дітей, що ґрунтується на моніторингу площі гіпералгезії та показників гомеостазу в післяопераційному періоді, що вперше дозволило виявляти навіть початкові прояви недостатнього знеболення та гіпералгезії, оцінювати їх, надійно і своєчасно попереджати.

Вперше в експерименті доведено, що методи регіонарного знеболення сприяють появі потужного антифлогогенного ефекту, а також вивчено та дано порівняльну оцінку ознакам активації нейронів спинного мозку під впливом тривалої патологічної імпульсації з вогнища запалення в умовах різних схем анестезіологічного забезпечення в експерименті та доведено що рівень c-Fos-імунореактивних клітин був меншим порівняно як із тваринами з гострим болем, так і анестезованих за допомогою фентанілу.

Вперше вивчено та простежено особливості морфологічних змін шкіри піддослідних тварин та онкологічних хворих в зоні запалення в умовах використання різних схем протибольового анестезіологічного забезпечення та дано порівняльну оцінку значення їх застосування для пришвидшення регресії запального процесу та загоєння операційної рани. Доведено що при розвитку гіпералгезії на фоні спостерігається некроз тканини та розвиток перифокального запалення, застосування фентанілу призводить до посилення синдрому гіпералгезії та збільшення некрозу тканин і перифокального запалення. Слід зазначити, що застосування кетаміну для післяопераційного

знеболення зменшує прояви синдрому гіпералгезії, а саме – зменшення зони перифокального запалення.

Вперше вивчено динаміку вмісту толл-подібних рецепторів-4 в крові онкологічних хворих, які піддавалися хірургічним втручанням та подальшому знеболенню в постагресивному періоді за допомогою різних схем протибольового анестезіологічного забезпечення. Доведено наявність тісного зв'язку між вмістом в крові прооперованих хворих толл-подібних рецепторів - 4 та показниками, що віддзеркалюють ступінь тяжкості операційного та післяопераційного стресу, а також інтенсивності больового синдрому та реакції посттравматичного запалення.

Вперше дослідження зони периметра гіпералгезії показало значне зменшення площі зони гіпералгезії при використанні методів регіонарної аналгезії, в порівнянні з використанням фентанілу.

Отримала подальше наукове обґрунтування концепція значущості тяжкості перебігу посттравматичної запальної реакції для формування патологічно підвищеної больової чутливості, проте не концепція її виникнення у людини в результаті застосування опіоїдних анальгетиків. В роботі за допомогою комплексних експериментальних та клінічних досліджень отримано результати, що свідчать про провідну роль існування запальної реакції в перебігу післяопераційного стресу та больового синдрому.

Практичне значення роботи. Не викликає сумнівів - за результатами дисеріаційного дослідження отримано 1 патент України на винахід та 2 деклараційних патенти України на корисну модель, а матеріали роботи ввійшли в реєстр галузевих нововведень №318/3/16.

Розроблену на підставі результатів дисертаційного дослідження схему лікувально-діагностичних заходів та оптимальні схеми знеболення у дітей в ранньому післяопераційному періоді впроваджено у практики відділень анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії, травматології та онкології численних лікувальних закладів МОЗ України.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: VII національному конгресі Асоціації анестезіологів

України (Дніпро, 2016), 15th World Congress on Pain (Buenos Aires, Argentina 2014), 7th ESPA European Congress on Pediatric Anesthesia, (Istanbul, 2015), 9 th EFIC European Congress of Pain (Vienna, Austria, 2015), 5 та 6 конгресі дитячих анестезіологів (Івано-Франківськ, 2015, 2016), 2nd International Congress of Moldovan Society for the Study and Management of Pain (Chisinau, 2016), European Pain Federation Krakow Pain School. Translational Pain Research: from lab to clinic. (Krakow, Poland, 2015), симпозиумі «Лікування гострого та хронічного болю в онкології. Служба гострого болю. Acute pain service», (м. Вінниця, м. Київ, м. Харків, м. Чернівці, м. Львів, 2015 р, 2016 р, 2017 р), НПК по анестезіології та ІТ «Autumn meeting in Odessa» (Одеса, 2016), НПК «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Запоріжжя, 2015), НПК «Pain Control» (Вінниця, 2015), VIII НПК «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (Вінниця, 2015), на 9-му Британсько-Українському симпозиумі анестезіологів (Київ, 2017), 11th International Symposium on Pediatric Pain (Kuala Lumpur, Malaysia, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 36 праць, із них 31 стаття у фахових журналах рекомендованих ДАК МОН України, із них 3 статті у базі Scopus та міжнародних періодичних виданнях.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень. Дослідження було проведено на основі клінічних та експериментальних спостереженнях. Обстежено 294 дітей (162 хлопчика і 132 дівчинки). Дослідження було рандомізованим, проспективним та контрольованим. Рандомізацію дослідження забезпечено покроковим набором пацієнтів до груп дослідження відповідно до прогнозованої травматичності хірургічного втручання, що було заплановане. Основним критерієм відбору пацієнтів була потреба в проведенні оперативного втручання з приводу злоякісних новоутворень та іншої хірургічної патології із залучанням методів анестезіологічного забезпечення в умовах операційної. Під час виконання роботи передбачались заходи із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції

Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних Законів України. Не використовувались нові, недосліджені методи діагностики та медикаментозного лікування, необов'язкові інвазійні методи дослідження для вирішення суто наукових питань. Для дослідження впливу анальгетиків хворі були розподілені на наступні групи. Перша група – 109 пацієнтів, які знеболювались безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 10–15 мкг/кг/добу із середньою дозою ($14,4 \pm 3,2$) мкг/кг/добу). Друга група – 58 пацієнтів, які знеболювались методом постійної епідуральної аналгезії бупівакаїном гідрохлоридом 0,5 % у дозі 0,3–0,4 мг/кг із середньою дозою ($0,32 \pm 0,24$) мг/кг та безперервною інфузією фентанілу в дозі 1–5 мкг/кг/добу та середньою дозою ($2,7 \pm 1,1$) мкг/кг/добу. При виконанні епідуральної анестезії-аналгезії для візуалізації структур и контролю просування голки використовувався конвексний датчик 4 - 6 МГц (Logiq 100, GE, USA, або лінійний датчик 5-10 МГц Ezono 4000, Germany). Третя група – 62 пацієнти, які знеболювались методом комбінованого ТАР-блоку бупівакаїном гідрохлоридом 0,375 % та безперервною інфузією фентанілу в дозі 1–5 мкг/кг/добу та середньою дозою ($2,3 \pm 0,9$) мкг/кг/добу. Розчин 0,375% бупівакаїну гідрохлорид в об'ємі 10-20 мл вводився в нейрофасціальний простір поперечного м'яза живота в ділянці трикутника Petit з обох сторін. Пункція виконувалась голкою для спінальної анестезії G22 (B.Braun). Четверта група – 65 пацієнтів, які знеболювались комбінованою безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 2–10 мкг/кг/добу із середньою дозою ($8,4 \pm 1,0$) мкг/кг/добу та безперервною внутрішньовенною інфузією кетаміну в субнаркоотичних дозах 0,1–0,5 мг/кг/добу та середньою дозою ($0,26 \pm 0,04$) мг/кг/добу.

Пацієнтам в ранньому післяопераційному періоді (1, 3, 5 доба) визначали периметр розповсюдження мінімального порогу болю навколо післяопераційної рани. Проекція лінії післяопераційної рани умовно поділялась на два рівних відрізки трьома точками, через які у 16 векторних напрямках, з кутом між ними в 45° , за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів Вон-Фрея здійснювали тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4 г до 300 г.

Кожну з 16 визначених точок відзначали кольоровим маркером на шкірі, а з'єднавши їх між собою, отримували дійсний периметр мінімального порогу болю навколо післяопераційної рани, з наступною фотофіксацією. В результаті комп'ютерної обробки фотографій отримували значення площі розповсюдження болю в квадратних сантиметрах. Інтенсивність болю визначали за візуально-аналоговою шкалою. Поріг механічної больової чутливості визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale). Для визначення тяжкості стресорної реакції та тяжкості перебігу запалення визначали вміст кортизолу в крові імуноферментним методом та рівень глікемії глюкозооксидазним методом.

Моніторували показники частоти серцевих скорочень, всіх показників артеріального тиску. Реєстрація параметрів відбувалась в автоматичному режимі за допомогою моніторів «Datascop» та «Novometrix». Дослідження проводились на наступних етапах знеболення: 1-й етап – початок оперативного втручання, 2-й етап – травматичний момент оперативного втручання, 3-й етап – закінчення оперативного втручання, 4-й етап – 6 година після оперативного втручання, 5-й етап – 24 година після оперативного втручання, 6-й етап – 48 година після оперативного втручання та 7-й етап – 72 година після оперативного втручання. За допомогою ультразвукового дослідження визначали ударний об'єм серця і хвилинний об'єм кровообігу, індекс резистентності артеріальних судин. Допплерометрія мезентеріального кровотоку в верхній мезентеріальній артерії та нирковій артеріях проводились без попередньої підготовки хворих, апаратом LOGIQ BOOK-XP, з використанням конвексного датчика 3,5-5,0 МГц, мікроконвексного датчика 4-8 МГц в режимі реального часу з дозованою компресією датчиком черевної стінки. За допомогою катетера Фолея визначали внутрішньочеревний тиск та розраховували величину абдомінального перфузійного тиску. По монітору дихального апарату Hamillton C2 визначали показники дихального комплайнсу та імпедансу дихальних шляхів.

Для визначення вмісту в крові толл-подібних рецепторів 4 типу використовували сендвіч-ферментний імунний аналіз із застосуванням реактивів «Human TLR4 ELISA Kit» (NeoBiolab, США).

Для проведення морфологічних досліджень використовували зразки шкіри пацієнтів, які бралися в зоні операційної рани в умовах ретельного знеболювання з дозволу пацієнтів та їх батьків. Контрольну групу склали пацієнти (7 пацієнтів) з мало об'ємними новоутвореннями шкіри, які відмовились від проведення будь-якого знеболення, в зв'язку малої травматичності оперативного втручання. Забраний матеріал фіксувався 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 годин, потім він промивався проточною водою, в подальшому проводилось його зневоднення у системі багатоатомних спиртів і заливка в парафін за стандартною схемою. Напівтонкі зрізи товщиною 7–8 мкм забарвлювались гематоксиліном і еозином та сріблились за методом Фута. Під час виконання роботи передбачались заходи із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм.

В експериментальному дослідженні використано 250 нелінійних щурів з масою 120–220 г. Антифлогогенну дію препаратів вивчали на моделі карагінанового набряку. В якості моделі гіпералгезії також використовували карагеніновий набряк (0,1 мл 1 % р-н). Карагінановий набряк відтворювали субплантарним введенням 0,05 мл 1 % розчину карагану (Sigma, USA) в праву задню кінцівку тварини. Оцінку тяжкості ексудації провели за результатами порівняльного зважування ампутованих набряклих та інтактних кінцівок. За тестом вокалізації визначали поріг механічної больової чутливості. Тяжкість реакції стресу визначалася за вмістом в крові тварин кортизолу та глюкози. Морфологію шкіри в умовах карагінанового запалення та застосування різних схем знеболювання вивчали після приготування напівтонких зрізів товщиною 7–8 мкм, які забарвлювались гематоксиліном і еозином та сріблились за методом Фута. Виявлення c-Fos-імунореактивних ядер (мічених нейронів) проводили за допомогою стандартної авідин-біотин-пероксидазної методики з використанням поліклональних антитіл кролика

проти ядерного білка c-Fos (Ab-5; «Oncogene Research», США) та комерційного набору ABC (PK 4001; «Vector», США). При проведенні експериментального дослідження на окремій групі піддослідних тварин було вивчено антифлогогенну дію парацетамолу.

Результати дослідження оброблено із використанням статистичних критеріїв множинних порівнянь, критерію χ^2 -квадрат Пірсона та за допомогою лінійного та рангового кореляційного аналізу.

Висновки та практичні рекомендації відповідають встановленим завданням, логічно відпливають з отриманих результатів, свідчать про досягнення мети дослідження, чітко аргументовані.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація написана українською мовою згідно останніх вимог та представлена на 351 сторінці комп'ютерного тексту. Вона складається з титульного аркуша, анотації, вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку посилань, та обов'язкового додатка. Робота ілюстрована 91 рисунком та 31 таблицями.

Всі назви головних структурних складових дисертації, її розділи, й підрозділи, пункти й підпункти відповідають змісту дисертаційної роботи. Звертає на себе увагу той факт що автор проаналізував значне число вітчизняної (104 найменування) та зарубіжної літератури (324 найменування) з проблем діагностики та лікування больового синдрому. Це дозволило пошукувачу представити методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить заключне резюме, яке відповідає меті та завданням наукового дослідження. Об'єм даного розділу є достатнім, доповнень чи скорочень не потребує.

Розділ «Матеріали, моделі та методи дослідження» написано розлого і написаний за класичним принципом. Автором детально описані проведені експериментальні дослідження на тваринах, а відтак і клінічній частині дослідження – розподіл на групи в залежності від типу знеболення, їх клінічні характеристики, принципи формування груп дослідження, критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження. Детально описано методи проведення

знеболення в післяопераційному періоді, методологією застосування мультимодальної аналгезії. Методи дослідження, в тому числі і статистичні, які застосував автор, є сучасними і повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Особливої відзнаки заслуговує ілюстративний матеріал цього розділу, який допомагає кращі сприймати описувані дисертантом деталі експериментальних досліджень.

Розділ 3 на моделі карагінанового набряку вивчалися наступні процеси. Антифлогогенна дія потужного опіоїдного анальгетика фентанілу, нестероїдного протизапального препарату парацетамолу із слабким протизапальним ефектом та переважною пригнічуючою дією на активність ЦОГ-2, регіонарної блокади місцевим анестетиком бупівакаїном гідрохлорідом та внутрішньовенного анестетика кетаміну із знеболюючим ефектом та антагонізмом до глутаматних рецепторів. Показано, що найбільш потужну антифлогогенну дію надавало створення регіонарної анестезії бупівакаїном гідрохлорідом. Знеболення фентанілом і кетаміном не виявило наявності достовірного антифлогогенного ефекту. Також, силу антистресорного ефекту в моделі карагінанового запалення визначали на основі вивчення в крові піддослідних тварин вмісту провідного стресового гормону кортизолу на рівня глікемії. Вивчалися ефективність впливу на ці показники знеболювання фентанілом, кетаміном та регіонарної блокади бупівакаїном гідрохлорідом. І в цьому тесті найкращий антистресорний ефект надавало застосування бупівакаїну гідрохлориду. Концентрація кортизолу в крові піддослідних гризунів, яким забезпечили регіонарну анестезію, виявилася такою, що достовірно не відрізнялася від концентрації кортизолу в крові інтактних тварин. В умовах знеболення фентанілом вміст кортизолу в крові тварин наближався до такого, що відповідав групі контролю, де тяжкість карагінанового запалення цілеспрямовано зменшити не намагалися. Зміни концентрації глюкози в крові тварин цілком відповідали змінам вмісту кортизолу. Сила анальгетичного ефекту визначали за виміром порогу механічної больової чутливості. Больовий поріг інтактних тварин було прийнято за 100%. Формування карагінанового запалення значно знижувало величину больового порогу. Найменшим він

виявився у тварин із карагінановим набряком, яких не знеболювали. Проте застосування потужного наркотичного анальгетика фентанілу при закінченні його дії не сприяло ефективному зростанню величини порогу механічної больової чутливості. Використання кетаміну було в зазначеному плані ефективнішим більше, ніж 2 рази. Найбільш потужний анальгетичний ефект створювався на тлі регіонарної блокади місцевим анестетиком бупівакаїномгідрохлорідом. Величина порогу механічної больової чутливості зберігалася на рівні 80% від зазначеного показника інтактних тварин. При морфологічному дослідженні шкіри оцінювалися динаміка розвитку та регресії запалення, розміри зони некрозу та зони перифокального запалення навкруги операційної рани. Оцінювалися морфологічні зміни шкіри інтактних тварин, піддослідних тварин із карагінановим запаленням, які не отримували знеболюючих заходів, а також зміни шкіри тварин, яких знеболювали фентанілом, кетаміном, та застосовували регіонарну анестезію бупівакаїномгідрохлорідом. Найбільш ефективним виявилось пригнічення морфологічних ознак запалення в умовах проведення регіонарної анестезії. Введення розчину карагінану викликало активацію c-fos у нейронах попереково-крижового відділу спинного мозку щурів. Запальна активація нейронів спинного мозку, що створюється на тлі тривалої патологічної больової імпульсації, яка викликана карагінановим запаленням, здатна відповідати за механізм формування гіпералгезії. За допомогою імуноцитохімічного дослідження виявляли густину активованих нейронів у зрізах спинного мозку. Знайдено, що в умовах знеболювання фентанілом механізми, що можуть відповідати за патологічне підвищення больової чутливості, значно не пригнічуються. Натомість використання регіонарного знеболення сприяло значному зменшенню густини активованих нейронів.

В наступному розділі 4 за результатами морфологічного дослідження шкіри пацієнтів, які піддавалися хірургічним втручанням під комбінованою анестезією із застосуванням різних схем післяопераційного знеболювання показно, що лікарські заходи, які забезпечували провідний компонент знеболювання достовірно впливали на перебіг запальної реакції в області

операційної рани, сприяли або, навпаки, не сприяли пришвидшенню її загоєння. Застосування опіоїдного анальгетика фентанілу не сприяло зменшенню тяжкості запальної реакції в зоні операційної рани. Навпаки, як можна спостерігати, розміри зони некрозу та перифокального запалення виявилися навіть недостовірно більшими за ті, що констатували при дослідженні пацієнтів контрольної групи. Знеболення із застосуванням кетаміну призводило до достовірного зменшення тканинного пошкодження, а найбільш потужний антифлогогенний ефект спостерігали при застосуванні методів регіонарного знеболювання за допомогою місцевого анестетика бупівакаїну гідрохлориду. Порівнюючи результати зазначеного дослідження з даними, що були отримані в експерименті, можна з повною впевненістю констатувати, що динаміка морфологічних змін шкіри в умовах застосування різних заходів знеболювання у піддослідних тварин та у оперованих хворих цілком співпадала.

Розділ 5 присвячений визначенню за допомогою оригінальної методики площі зони підвищеної больової чутливості та точно визначено поріг больової чутливості у хірургічних хворих після операції, до яких були застосовані різні схеми тривалого знеболювання. Виявлено, що додавання до фентанілу внутрішньовенного анестетика кетаміну в субнаркоотичних дозировках достовірно сприяло зростанню величини порогу механічної больової чутливості навколо рани після операції та прискорювало скорочення розмірів зони підвищення больової чутливості. Аналогічні зміни було виявлено й у хворих інших груп, які отримували різні варіанти знеболювання за допомогою бупівакаїну гідрохлориду. Під впливом включення до схеми мультимодальної аналгезії як епідуральної блокади так і TAP-блоку бупівакаїном гідрохлоридом у хворих спостерігали достовірно зростання величини порогу механічної больової чутливості та скорочення розмірів зони післяопераційної гіпералгезії. При порівнянні з групою фентанілу всі знайдені відмінності виявилися достовірними.

В 6-му розділі роботи було встановлено, що використання високих доз фентанілу асоціювалося зі підвищенням площі зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани, зменшенням величини порогу механічної больової

чутливості в ділянці післяопераційної рани та підвищенням рівня TLR-4 в плазмі крові на 3-й та 5-й добу після оперативного втручання.

В Розділ 7 роботи виявлено суттєву перевагу використання мультимодальних методів знеболювання в дитячій анестезіологічній практиці на основі даних клінічних досліджень. Найкращого ефекту надавало додаткове застосування методів регіонарного знеболювання. Саме цим методам належить перспектива подальшого широкого впровадження та використання.

Висновки роботи, є досить розлогими, деталізованими та ґрунтовними, чітко і повністю відповідають завданням та логічно випливають із змісту роботи. Практичні рекомендації сформульовано детально, послідовно, зрозуміло і чітко, тому вони можуть бути використані в рутинній клінічній практиці.

Зауваження до дисертації та питання.

Зауваження

1. Недостатньо чітко описано процес планування дослідження, включаючи процес рандомізації
2. Автор не аналізує можливі обмеження дослідження, які можуть впливати на ймовірність системної або випадкової помилки.
3. Не приводиться розрахунок потужності дослідження та розрахунку необхідної кількості пацієнтів у групах.

Питання для дискусії

1. Чому одним із діагностичних маркерів підвищення больової чутливості в післяопераційному періоді було обрано рівень толл-лайн рецепторів 4 типу?

2. Які побічні ефекти, не бажані явища чи ускладнення спостерігались при застосуванні методу мультимодальної аналгезії?

Наведені зауваження не є принциповими та не впливають на отримані результати.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Дмитрієва Дмитра Валерійовича «Периопераційна аналгезія у дітей в онкохірургії» виконана в Вінницькому національному

медичному університеті ім. М.І. Пирогова, МОЗ України, під керівництвом доктора медичних наук, професора, Кобеляцького Юрія Юрійовича є повністю завершеною самостійною науково-дослідницькою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу наукову проблему анестезіології та інтенсивної терапії, використання в схемах мультимодального знеболювання заходів регіонарної анестезії для попередження та лікування негативних змін в периопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. Автореферат дисертації цілком відбиває її основні положення та містить всі потрібні розділи.

Висновок. Дисертаційна робота Дмитрієва Дмитра Валерійовича «Периопераційна аналгезія у дітей в онкохірургії» за своєю актуальністю, новизною, практичними значенням отриманих результатів, ступеню обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих в висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладеного матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року та №656 від 19.08.2015 року, а автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

доктор медичних наук,


професора кафедри хірургії, анестезіології

та інтенсивної терапії післядипломної освіти,

директор Інституту післядипломної освіти

Національного медичного університет

імені О. О. Богомольця, м. Київ

Підпис 
19/06/18