

Відгук офіційного опонента

доктора медичних наук, професора кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького
національного медичного університету імені М. І. Пирогова

Дмитрісва Дмитра Валерійовича

на дисертаційну роботу асистента кафедри медицини невідкладних станів,
анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного
університету

Дяченка Гліба Дмитровича

на тему: «Оптимізація анестезіологічного забезпечення у пацієнтів
хірургічного профілю з надлишковою масою тіла» представлену до захисту у
спеціалізовану вчену раду ДФ 64.600.019 Харківського національного
медичного університету від 19.2021 р. № 342 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 хворі з надлишковою масою тіла. Данні літературних джерел вказують на те, що у розвинених країнах частка людей з надлишковою масою тіла та ожирінням досягає 50-60%. Крім того, надлишкова маса тіла може супроводжуватися зниженням кількості м'язової маси, тобто може мати місце саркопенічне ожиріння, при якому відбувається значне відкладення жиру в м'язовій тканині, що веде до зниження якості нервово-м'язових співвідношень та відповідних метаболічних змін.

Епідеміологічні дані свідчать, що саркопенічне ожиріння пов'язане з прискореним зниженням функцій організму людини і високим рівнем ризику захворюваності та смертності.

Важливим фактором є визначення кількості та якості м'язової тканини даного контингенту населення, метаболічні зміни у яких пов'язують з

недостатністю/дефіцитом вітаміну Д та з відповідними порушеннями кальцієво-фосфорного обміну. У рутинній практиці, особливо у хірургічних стаціонарах, цей параметр практично ніколи не оцінюється.

Відомо, що накопичення жиру і сполучної тканини знаходиться в зворотній залежності від рівня фізичної активності, подвоєння рівня фізичної активності практично в два рази знижує кількість внутрішньом'язового жиру і сполучної тканини.

Так як оцінка вираженості надлишку маси тіла та ожиріння проводиться на підставі ІМТ відповідно до чинної класифікації ВООЗ, де не враховуються такі чинники, як кількість і розподіл жирової маси, а також кількість м'язової маси, які відіграють істотну роль в підтримці метаболічного здоров'я, саркопенічне ожиріння підвищує ризик серцево-судинної патології, за даними Фрамінгемської шкали, набагато сильніше, ніж тільки саркопенія або тільки ожиріння. Крім того, збільшення вісцерального жиру може призводити до підвищення секреції прозапальних цитокінів, які, в свою чергу, здійснюють катаболічний вплив на м'язи і відповідно посилюють інсулінорезистентність.

Таким чином, можна визначити, що ожиріння при саркопенії характеризується диспропорцією між кількістю м'язової і жирової тканини. При цьому формується негативний синергетичний ефект неспецифічного запалення скелетних м'язів і жирової тканини, який має серйозні кардіометаболічні наслідки. Показник ІМТ, який є рутинним у визначенні ожиріння при первинному контакті з хворим не завжди відтворює дійсну кількість жирової тканини в організмі. Тому при ІМТ 25,0 – 29,9 що визначається як надлишкова маса тіла, з урахуванням знань про можливі наслідки саркопенії, кількість жирової тканини в організмі може відповідати такій, що за умов нормальної кількості м'язової тканини може відповідати ожирінню I, II ступеня з відповідними ризиками у періопераційному періоді у хворих хірургічного стаціонару.

Особливого значення це питання набуває при виникненні потреби в плановому хірургічному лікуванні при веденні пацієнтів за програмою

прискореного одужання (ERAS), коли метаболічні розлади організму хворого, у більшості випадків, не дають змоги виконати хворим достатньо суворих вимог до активізації в післяопераційному періоді за ERAS-програмою.

Таким чином, оптимізація періопераційного процесу у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла, у яких нібито за цифрами ІМТ є лише передожиріння, є тим, що потребує більш детального вивчення за умов можливих у них дефіциту гормону D, саркопенії та саркопенічного ожиріння з відповідними клінічними проявами, що можуть передбачити виникнення ускладнень у післяопераційному періоді.

Тому, враховуючи невирішеність ряду питань, тема дисертаційної роботи Дяченка Г.Д. «Оптимізація анестезіологічного забезпечення у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла» є актуальною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт 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 (2016 - 2018) та «Підвищення ефективності анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії у хворих з підвищеним індексом маси тіла на підставі вивчення сегментів періопераційного періоду, клініко-діагностичних проявів, розробки нових і оптимізації відомих методів інтенсивної терапії, критеріїв прогнозу й профілактики», № державної реєстрації 0120U102017 (2020-2022).

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 клініко-інструментального та лабораторного динамічного обстеження 122 пацієнтів хірургічного профілю зі збільшеним індексом маси тіла (ІМТ 25,0-29,9) тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі періопераційна терапія яких проводилась за ERAS-протоколом. Виходячи з призначеної схеми інтенсивної терапії (ІТ) всі пацієнти були розподілені на 3 групи. Хворим І-ї групи (контрольної) проводили традиційну періопераційну терапію і не мали в комплексі ІТ додаткового призначення речовин з метою сприяння повноцінної реалізації ERAS-програми. Пацієнтам II-ї групи додатково за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту вітаміну Д (ВД) – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) («Вігантол» 14 крапель/добу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО («Вігантол» 2 краплі/добу). Пацієнтам III-ї групи додатково до призначеного ВД за попередньою схемою, проводилась інфузія D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину 2 рази на добу в день операції, а також перші 3 дні післяопераційного періоду.

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 оптимізації анестезіологічного забезпечення та періопераційної терапії у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

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

Уперше визначено, що майже в 100% пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9) тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі діагностується недостатність/дефіцит вітаміну Д в організмі з відповідними метаболічними змінами, такими як лептино- та інсулінорезистентність, підвищення рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ) у крові, що негативно впливає на енергетичний стан організму.

Уперше було встановлено взаємозв'язок між призначенням колекальциферолу та D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату й покращенням рухових можливостей пацієнтів зі саркопенічним ожирінням у післяопераційному періоді в умовах реалізації ERAS-програми: темпу ходи, можливості щодо її тривалості.

Уперше було встановлено взаємозв'язок між призначенням колекальциферолу та D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату й покращенням адаптаційних можливостей організму – у 88% хворих було визначено задовільну адаптацію на проведення операції та перебіг післяопераційного періоду.

Вперше обгрунтовано, що додаткове призначення до періопераційної інтенсивної терапії колекальциферолу (чинить позитивний вплив на віддалені наслідки і є значущим у процесі прогнозування) та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (безпосередньо впливає на ефект швидкого одужання після планової операції) достовірно сприяє успішній реалізації ERAS-програми в 96% пацієнтів з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі.

Визначення рівня 25(OH)D у крові в пацієнтів з надлишковою масою тіла за 10 діб до планової операції є ключовим моментом у вирішенні щодо можливості ведення передопераційного періоду за ERAS-програмою. Додаткове призначення колекальциферолу та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату достовірно ($p < 0,05$) сприяє успішній реалізації ERAS-програми у пацієнтів з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років, достовірно ($p < 0,05$) покращує показники якості життя у віддалені терміни (30-а доба після операції), такі як фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, психологічне здоров'я за шкалою SF-36 та показники шкали життєздатності.

Розширено наукові дані про особливості метаболізму на фоні зниження вмісту 25(OH)D в організмі, можливий перерозподіл співвідношень жирова/м'язова тканина при цифрах ІМТ 25,0-29,9, клінічні прояви саркопенічного ожиріння, визначення прогнозу після операції та якості життя у віддалені терміни від цих змін.

Доповнені й поглиблені наукові дані про можливі етіологічні чинники виникнення первинної вентральної грижі великих та гігантських розмірів на фоні відсутності звичайних даних анамнезу, варіанти ведення періопераційного періоду й визначення прогнозу після операції.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Результати виконаної дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації мають безпосереднє значення в клінічній практиці, оскільки доповнюють інформацію щодо оптимізації анестезіологічного забезпечення у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла, що дозволяє реалізувати програму швидкого відновлення після операції (ERAS).

Обґрунтовано, що при зверненні до хірургічного стаціонару пацієнта з надлишковою масою тіла, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна вентральна грижа» за 10 діб до операції необхідним є визначення рівня 25(OH)D в крові.

При визначенні недостатності/дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ІМТ 25,0 – 29,9, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі з діагнозом «первинна

вентральна грижа» реалізація періопераційного ведення за ERAS-програмою повинна здійснюватися як у пацієнтів з саркопенічним ожирінням.

На підставі отриманих результатів запропоновано оптимізувати періопераційну інтенсивну терапію за рахунок додаткового призначення вітаміну Д (колекальциферолу) 7000 МО/добу 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду та введення розчину D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату 150 мг/кг внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 мл за хвилину 2 рази на добу у день операції, а також перші 3 дні післяопераційного періоду, протягом 10 днів. Це дозволило реалізувати ERAS-програму в 96% пацієнтів, знизити ІМТ і покращити фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, показники життєздатності та психологічний стан.

Результати дослідження впроваджено до клінічної практики лікувальних закладів України: ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Харків, КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Нова Водолага; КЗОЗРТМО «Дергачівська ЦРЛ» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Дергачі; ХКЛ ЗТ № 2 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, м. Харків.

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 209 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, що містить 210 найменувань та додатків. Дисертацію проілюстровано 39 таблицями та 25 рисунками. Написана українською літературною мовою, викладена чітко, послідовно і обґрунтовано.

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

У вступі, обґрунтовані проблеми лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла, сформульовані мета та конкретні завдання, висвітлена наукова новизна і практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора в дослідження.

Перший розділ «Сучасний погляд на ризик виникнення ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла», містить огляд літератури, базується на достатній кількості джерел. В даному розділі автор наводить дані щодо епідеміології надлишкової маси тіла, висвітлює роль саркопенії та саркопенічного ожиріння у виникненні ускладнень в післяопераційному періоді, розкриває сучасний стан проблеми реалізації ERAS – протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла, висвітлює найважливіші для оцінки впливу на організм 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** «Аналіз періопераційного стану пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на підставі порівняння загальних функціональних показників організму і темпу їх відновлення після операції» доведено, що призначення колекальциферолу і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату пацієнтам хірургічного профілю з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років достовірно ($p < 0,05$) сприяє підвищенню рухової активності в післяопераційному періоді. Також доведено, що важливим при плануванні тактики ведення пацієнта після планового оперативного втручання є визначення наявності саркопенії, цифр концентрації в крові вітаміну D, що безпосередньо впливає на можливість реалізації в них ERAS-програми.

Четвертий розділ «Аналіз динаміки рівня лептину, інсулінорезистентності, паратгормону, 25(OH)D в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла».

Автором встановлено, що додаткове введення до протоколу лікування пацієнтів з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0-29,9, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі колекальциферолу (періопераційний період) вірогідно ($p < 0,05$) в 1,5 рази підвищує рівень середніх стартових значень 25(OH)D в крові, не впливає на рівень лептинемії і, відповідно, на енергетичний обмін, але вірогідно ($p < 0,05$) зменшує інсулінорезистентність в 1,5 рази, вірогідно ($p < 0,05$) знижує рівень середніх стартових значень ПТГ в крові.

Додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (післяопераційний період) ідентично впливає на динаміку рівня 25(OH)D, лептину в крові, та індекс НОМА, вірогідно ($p < 0,05$) знижує рівень середніх стартових цифр ПТГ в крові в 2 рази.

При класичному підході до реалізації ERAS-програми у пацієнтів з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0-29,9, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі, з визначеними на етапі скринінгу недостатності/дефіциту 25(OH)D, вірогідність успішної її реалізації складає 63%. При додаванні до протоколу лікування 7000 МО/добу колекальциферолу вірогідність успішної реалізації ERAS-програми складає 81%. При додаванні до протоколу лікування 7000 МО/добу колекальциферолу та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу із швидкістю 10 мл за хвилину перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення вірогідність успішної реалізації ERAS-програми складає 96%.

П'ятий розділ присвячено аналізу динаміки рівня фосфатів, рухової активності, адаптаційного потенціалу в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

Автором доведено, що додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) на 10% підвищило середній рівень фосфатів в крові, напруженою (ЧСС >90/хв.) рухова активність була у 36% хворих, 3% з них рухалися повільно, 58% і 39% уповільнено і довільно відповідно, адаптаційний потенціал організму у 100% з них характеризував напруженість адаптації.

Додаткове введення до протоколу лікування колекальциферолу і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату на 24% підвищило середній рівень фосфатів в крові на 1-й день лікування, і вірогідно ($p < 0,05$) від середнього стартового рівня на 2-й і 3-й дні перебування у стаціонарі. Напруженою (ЧСС >90/хв.) рухова активність була у 3% хворих, 0% з них рухалися повільно, 33% і 67% уповільнено і довільно відповідно до груп, адаптаційний потенціал організму у 12% з них характеризував напруженість адаптації, у 88% - вірогідну ($p < 0,05$) задовільну здатність до неї.

Збільшення кількості секреторно активної жирової тканини в організмі супроводжується зниженням біодоступності вітаміну Д, зниження рівня 25(OH)D в крові сприяє підвищенню рівня ПТГ з відповідними порушеннями обміну фосфатів.

У шостому розділі представлено розробку алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. Обговорення і узагальнення результатів власних спостережень.

Встановлено, що при статистичній обробці результатів підрахунку балів шкали SF-36 за відповідним алгоритмом, автором були визначені вірогідні ($p < 0,05$) відмінності за 50% показників, при цьому вони стосувалися як показників фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я.

При проведенні узагальнюючого аналізу отриманих даних можна відзначити, що найбільш вдалим алгоритмом періопераційної інтенсивної терапії був варіант додатків до стандартного протоколу у пацієнтів групи III. Так як основною метою дослідження були умови реалізації програми

прискореного одужання (ERAS) після планового оперативного втручання з приводу стандартної малотравматичної операції (пластика передньої черевної стінки з приводу первинної вентральної грижі), важливим і, навіть, переломним моментом була спроможність хворих виконувати адекватну фізичну рухову активність не менш ніж 8 годин/добу з повною можливістю до самообслуговування. Саме призначення екзогенного донатору фосфатів – структурних елементів енергетичного запасу організму – дало можливість рухатися без надмірних зусиль, зберігаючи при цьому адекватну реакцію серцево-судинної системи (ЧСС).

Висновки є вірогідними, обґрунтованими, повністю відображають зміст результатів роботи, відповідають поставленій меті та завданням.

Практичні рекомендації чітко сформульовані та сприяють удосконаленню лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

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 4 наукові праці, серед яких 3 статті у наукових фахових виданнях України та 1 стаття у періодичних наукових виданнях держав-членів Європейського Союзу.

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. Які механізми розвитку саркопенічного ожиріння Ви могли б виділити? Чи пов'язане саркопенічне ожиріння з розвитком метаболічного синдрому? Якщо так, то чому?

2. Чи можна використовувати запропонований Вами алгоритм періопераційної інтенсивної терапії в комплексній терапії іншої патології?

Висновок. Дисертаційна робота Дяченка Гліба Дмитровича «Оптимізація анестезіологічного забезпечення у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла» є закінченим науковим дослідженням, в якому вирішена важлива наукова задача – підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом розробки алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу. 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.

Доктор медичних наук, професор
кафедри анестезіології, інтенсивної
терапії та медицини невідкладних станів
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова

Дмитрієв Д.В.



Підпис Дяченко Г.В.
завіряю
Сев. І. С. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
С.С. Маркова
« » 20 р