

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

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

Тарабріна Олега Олександровича

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 19.03.2021 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»

Актуальність теми дисертаційної роботи

На підставі сучасних даних надлишкова маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ) 25,0 - 29,9, розглядається залежно від термінів збільшеної ваги. Наявність надлишкової маси тіла впродовж 10 років, безперечно, є передумовою для виникнення метаболічних порушень, які пов'язані з активністю вісцеральної жирової тканини як самостійного ендокринного органу.

У рамках цього, у даного контингенту населення, на перший план виходять патогенетично обумовлені зміни, які пов'язані з недостатністю/дефіцитом вітаміну Д, що було визначено в пацієнтів з начебто відсутніми клінічними проявами/скаргами, але з відповідними порушеннями кальцієво-фосфорного обміну, зокрема за умов наявності саркопенії та зниження якості нервово-м'язових співвідношень.

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.

Важливим моментом є розуміння того, що програма швидкого відновлення після планових операцій суттєво зменшує кількість післяопераційних ускладнень і покращує загальний стан пацієнтів та якість їх життя взагалі.

Унаслідок сучасних тенденцій до мінімізації термінів перебування хворих у стаціонарі, важлива своєчасна оцінка можливих ключових патогенетично обумовлених метаболічних змін в організмі та розробка й впровадження в клінічну практику відповідних додатків до стандартного протоколу інтенсивної терапії в передопераційному періоді.

Метаболічні розлади, що виявлені на етапі скринінгу, можна скорегувати призначенням додаткової терапії й тим самим успішно реалізувати ERAS-протокол.

Саме тому питання оптимізації лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою залишається відкритим, актуальним та відповідає потребам щодо сучасних вимог в анестезіології та інтенсивній терапії.

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

Роботу було виконано відповідно до планової науково-дослідної теми кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ: «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).

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

Основні наукові положення дисертаційної роботи, висновки та рекомендації, які сформульовані в дисертації є обґрунтованими. Це базується на достатній кількості клінічних спостережень – у дослідженні взяли участь 122 хворих хірургічного герніологічного профілю з надлишковою масою тіла більш ніж 10 років в анамнезі, періопераційна інтенсивна терапія яких проводилась за програмою прискореного одужання (ERAS). Пацієнти були розподілені на 3 групи за принципом застосування в алгоритмі періопераційної ERAS-програми додаткових лікарняних засобів, які мають протективні властивості на випадок наявності у хворих саркопенічного ожиріння.

До групи II увійшли 44 пацієнти, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д у крові в сімейного лікаря

До групи III увійшли 46 пацієнтів, яким за 10 діб до планового оперативного втручання за умов визначення недостатності/дефіциту ВД – було призначено 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно та розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату внутрішньовенно крапельно 150 мг/кг ідеальної маси тіла 2 рази на добу зі швидкістю 10 мл за хвилину в день операції о 8:00 ранку і 20:00 увечері, а також перші 3 дні післяопераційного періоду за тим же режимом введення.

Контрольну I групу склали 32 пацієнти, які надійшли в стаціонар для планової операції з приводу первинної вентральної грижі, за всіма критеріями співпадали з пацієнтами груп II і III, але не мали в комплексі IT додаткового призначення речовин з метою сприяння повноцінної реалізації ERAS-програми. У дослідженні використані сучасні методи діагностики та статистичного аналізу, що відповідають поставленим завданням.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор, окрім традиційних, протокольних методів обстежень, використав низку додаткових методів наукового пошуку, таких як: визначення неорганічного фосфору, визначення рівня паратгормону й лептину в крові, концентрації тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), проводив розрахунок індексу НОМА-IP (показника інсулінорезистентності). Також, у своїй роботі використовував багато шкал, тестів та анкет, серед яких: анкета оцінки якості життя SF-36, особистісна шкала проявів тривоги (Дж.Тейлор, адаптація Т.А.Немчин), 10-бальну візуально-аналогову шкалу (ВАШ), модифіковану шкалу пробудження Aldrete, тест Bidway, шкалу оцінки седативного ефекту Cook and Palma (1989) та інші.

Вищевикладене дає підставу вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів-анестезіологів, адже саме з відділень анестезіології та інтенсивної терапії найчастіше починається перший етап відновлення пацієнтів після операції, і наскільки він буде швидкий залежить саме від обраної початкової стратегії.

Наукова новизна та практична цінність отриманих результатів дисертаційного дослідження суттєві.

У роботі на основі вивчення клінічного матеріалу та статистичної обробки даних комплексного клініко-лабораторного дослідження у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла були доповнені 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.

Уперше визначено, що 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 запропоновано застосування комбінації колекальциферолу з розчином D-фруктозо-1,6-дифосфату натрієвої солі гідрату при проведенні періопераційної терапії у хворих хірургічного, герніологічного профілю з надлишковою масою тіла більш ніж 10 років в анамнезі, що дозволило достовірно ($p < 0,05$) реалізувати ERAS-програму в 96% пацієнтів, підвищити якість рухової активності після операції, збільшити адаптаційний потенціал завдяки відновленню енергетичних функцій м'язової тканини, достовірно ($p < 0,05$) покращити показники якості життя у віддалені терміни (30-а доба після операції), такі як фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, показники шкали життєздатності, психологічне здоров'я (шкала SF-36), сприяло зниженню ІМТ.

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.

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.

Отримані нові відомості 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.

Отримані нові відомості про те, що збільшення кількості секреторно активної жирової тканини в організмі супроводжується зниженням біодоступності вітаміну Д, зниженням рівня 25(OH)D у крові.

Упровадження результатів в клінічну практику дозволило покращити результати лікування пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

Практичні рекомендації впроваджено в роботу 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.

Зміст дисертації, її завершеність в цілому.

Структура дисертації відповідає сучасним вимогам. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках комп'ютерного тексту, складається з анотації, вступу, літературного огляду, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список літератури містить достатню кількість робіт кирилицею та латиницею (210 джерел). Робота ілюстрована 39 таблицями та 25 рисунками. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1 – даний розділ складається з 5 підрозділів, які чітко структуровані і повністю розкривають загальну проблему питання періопераційної інтенсивної терапії у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. В розділі проведений аналіз виникнення ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. Крім того, описані результати досліджень щодо проблеми реалізації ERAS – протоколу та роль саркопенії в цьому питанні. Також були визначені маркери саркопенічного ожиріння та їх місце у прогнозуванні ускладнень періопераційного періоду.

Розділ 2 – розділ складається з 2 підрозділів і написаний з дотриманням усіх норм. У ньому належним чином наведений дизайн наукової роботи, а також критерії включення та виключення з дослідження. Розділ містить детальний опис хворих, які увійшли до груп дослідження з описом демографічних показників, віку, анамнезу захворювання, клінічних ознак, інструментальних обстежень, маси тіла, індексом маси тіла, тривалістю анестезії та тривалістю операції, видів оперативних втручань тощо.

Розділ 3 – містить аналіз періопераційного стану пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла на підставі порівняння загальних функціональних показників організму і темпу їх відновлення після операції.

Так, при обстеженні на етапі скринінгу – за 10 діб до планового оперативного втручання – пацієнтів з надлишковою масою тіла, ІМТ 25,0-29,9, тривалістю більш ніж 10 років в анамнезі, напруженою (ЧСС >90/хв.) рухова активність була у 44% хворих, 10% з них рухалися повільно, 60% і 30% сповільнено і доволіно відповідно до груп. Успішною реалізація ERAS- програми була у 63% пацієнтів.

При додатковому введенні до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) напруженою (ЧСС >90/хв.) рухова активність була у 36% хворих, 3% з них рухалися повільно, 58% і 39% сповільнено і

довільно відповідно. Успішною реалізація ERAS-програми була у 81% пацієнтів.

При додатковому введенні до протоколу лікування колекальциферолу (періопераційний період) і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату (післяопераційний період) напруженою (ЧСС >90/хв.) рухова активність була у 3% хворих, 0% з них рухалися повільно, 33% і 67% уповільнено і довільно відповідно. Успішною реалізація ERAS-програми була у 96% пацієнтів.

Автор довів, що на підставі порівняння загальних функціональних показників організму і темпу їх відновлення після операції призначення колекальциферолу і розчину D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату, а також визначення наявності саркопенії та концентрації в крові вітаміну D пацієнтам хірургічного профілю з надлишковою масою тіла тривалістю більш ніж 10 років безпосередньо впливає на можливість реалізації в них ERAS-програми і на віддалений прогноз лікування.

Розділ 4 – висвітлює результати аналізу динаміки рівня лептину, інсулінорезистентності, паратгормону, 25(OH)D в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

Автор визначав тип жиророзподілу, індекс вісцерального ожиріння, рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, лептину, глюкози натще, ендогенного інсуліну, розраховував індекс НОМА (показник інсулінорезистентності). Для обробки отриманих даних використовували методи параметричної статистики.

Автором встановлено, що на момент скринінгу концентрація лептину в крові у всіх досліджуваних хворих перевищувала верхню межу норми майже в 4 рази. Була визначена відсутність вірогідного зв'язку між рівнем 25(OH)D і лептином, що підтверджує саме наявність ожиріння за рахунок зниженої маси м'язової тканини та порушення енергетичного обміну, наявність зв'язку між рівнем 25(OH)D та цифрами НОМА, концентрацією в крові паратиреоїдного гормону.

Розділ 5 – продемонстровані дані аналізу динаміки рівня фосфатів, рухової активності, адаптаційного потенціалу в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла.

Автором доведено, що важливим елементом, який сприяє прискореному відновленню в післяопераційному періоді за умов наявності у пацієнта саркопенічного ожиріння є рівень фосфатемії, який опосередковано є можливим фактором прогнозування енергетичного потенціалу клітин організму. Додаткове призначення фосфатовмісних препаратів у період, коли від пацієнта потребують рухової активності, в тому числі під час реалізації ERAS-протоколу у хворих з надлишковою масою тіла після планових оперативних втручань, у яких під час скринінгу визначається недостатність/дефіцит ВД, є важливим елементом алгоритму лікування хворого, так як порушення вмісту ВД викликає метаболічні зсуви, які майже в 100% випадках передбачають порушення обміну фосфору в організмі. Також автор передбачив, що додаткове введення джерела фосфату діє за принципом зворотного зв'язку, тобто підвищення рівня фосфату в крові зменшує секрецію паратиреоїдного гормону.

Розділ 6 – «Розробка алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії в умовах реалізації ERAS-протоколу у хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла. Обговорення і узагальнення результатів власних спостережень».

Автором встановлено, що на фізичну спроможність виконувати свою професійну або домашню роботу взагалі, тобто на емоційну і фізичну спроможність спілкуватися з іншими та емоційну спроможність людини займатися професійною роботою або працювати вдома, не було визначено вірогідного впливу додатково призначених компонентів періопераційної інтенсивної терапії. Цей факт автор пояснює тим, що ті зміни рівня ВД в крові всіх досліджуваних на етапі скринінгу – середній стартовий рівень $24,7 \pm 4,9$ нг/мл – на момент виникнення потреби хворих у плановому оперативному втручанні ще не вчинили саме таких метаболічних змін в

організмі, які б могли зашкодити повсякденному життю, і, відповідно, не мали явних клінічних симптомів.

В свою чергу, додаткове призначення 7000 МО/добу вітаміну Д (колекальциферолу) з лікувальною метою 10 діб з подальшим переходом на профілактичні дози – 1000 МО щоденно протягом тривалого періоду під контролем маси тіла та рівня вітаміну Д в крові у сімейного лікаря дало можливість повільно, з позитивною динамікою і з позитивним лікувальним ефектом покращити стан досліджуваних хворих через тривалий – 30 діб після операції термін спостереження. Це дало змогу покращити загальний стан хворих (зниження клінічних проявів підвищеного рівня в крові ПТГ, а також симптомів, які класично відчувають хворі при недостатності/дефіциті ВД в організмі), покращити їх психологічний стан, і, головне, сприяти повільному, патогенетично спрямованому зниженню ІМТ, що було визначено під час амбулаторного візиту.

Отже, оптимізований класичний алгоритм ERAS-програми достовірно ($p < 0,05$) покращував показники якості життя у віддалені строки (30-а доба після операції), такі як фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, шкала життєздатності, психологічне здоров'я (шкала SF-36) і знижував ІМТ.

Висновки дисертації сформульовані повноцінно і конкретно, повністю відповідають положенням, зазначеним у меті і завданнях. Дисертаційне дослідження містить дані, що складають новизну в теоретичному і практичному відношеннях.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих працях. За темою дисертаційної роботи опубліковано 4 наукових праці, серед яких 3 статті у наукових фахових виданнях України та 1 стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва і розвитку та Європейського Союзу. Зазначено особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. В окремих місцях рукопису спостерігаються деякі орфографічні та стилістичні помилки.

Усі зауваження не впливають на цінність дисертаційної роботи та не знижують науково-практичного значення отриманих результатів.

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності.

У вигляді наукової дискусії хотілось би отримати від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. Які основні, на Вашу думку, практичні рекомендації ви могли би виділити і чому? Хто, на Вашу думку, повинен бути більш зацікавлений у виконанні ERAS- протоколу, анестезіолог чи хірург?
2. Які критерії для виписки пацієнтів зі стаціонару за умов виконання запропонованого протоколу?
3. Враховуючи, що пацієнти з надлишковою масою тіла тромбонебезпечні, які методи профілактики тромбоеморрагічних ускладнень були використані? Чи зустрічалися Ви з тромбоеморрагічними ускладненнями у Ваших хворих?
4. Які методи дослідження порушень системи гемостазу Ви використовували?

Висновок. Дисертаційна робота Дяченка Гліба Дмитровича «Оптимізація анестезіологічного забезпечення у пацієнтів хірургічного профілю з надлишковою масою тіла» подана на здобуття доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У своїй роботі автором представлено нове вирішення актуального завдання сучасної медицини – підвищення ефективності лікування хворих хірургічного профілю з надлишковою масою тіла шляхом

розробки алгоритмів періопераційної інтенсивної терапії для вдалої реалізації ERAS-протоколу

Дисертаційна робота Дяченка Г.Д. повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «Порядком 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), відповідає сучасним вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. Дяченко Г.Д. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

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

