ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Ректора Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професора кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії член-кореспондента НАМН України,

Кучина Юрія Леонідовича

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України

Синицина Максима Миколайовича

«Застосування пролонгованої паравертебральної анальгезії під ультразвуковим контролем для знеболення та профілактики хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії»

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.064 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, що утворена наказом МОН України від 02.12.2021 р. №1296 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Післяопераційний біль є однією з розповсюджених пробем в торакальній хірургії. Неадекватне знеболення призводить до гіподинамії, гіповентиляції та легеневих ускладнеь і, як наслідок, збільшення терміну перебування в стаціонарі та летальності.

Будь-яка загальна анестезія не забезпечує повноцінного захисту організму від операційної травми. Засоби загальної анестезії, як інгаляційні так і не інгаляційні, а також опіоїди, не впливають на первинний осередок ноцицепції – розгалужену сітку нервових закінчень, а діють лише на сегментарному та надсегментарному рівнях ЦНС. Без достатнього антиноцицептивного захисту відбувається формування периферійної та центральної сенситізації та гіперальгезії.

Все більш актуальною стає проблема післяопераційного больового синдрому невропатичного характеру, який обумовлений пошкодженням нервових структур, а найбільш тяжким вважається фантомний біль та больовий синдром після торакальних операцій. Особливо характерно це для онкологічних операцій в поєднанні з обширними лімфаденектоміями, резекцією прилеглих органів та тканин, пошкодженням їх іннервації. Вдосконалення раціональних підходів для анестезіологічного захисту пацієнта від хірургічної травми стає все більш актуальним та потребує

диференційованого підходу залежно від локалізації, характеру, об'єму та травматичності операції.

Пошук надійного реґіонарного аферентного захисту привів до повторного «народження» торакальної паравертебральної анестезії. З технічного боку паравертебральна блокада вимагає певних навичок. Застосування ультразвуку в медичній практиці останнім часом дозволило значно покращити та вдосконалити методику одноразових блокад, але катетеризація паравертебрального простору супроводжується значною кількістю ускладнень та невдач. Це свідчить про те, що катетеризація паравертебрального простору є маніпуляцією високого рівня складності та потребує подальшого вдосконалення.

Таким чином, проблема адекватного післяопераційного знеболення залишається актуальною. Важливим є дотримання мультимодального підходу до знеболення на всіх рівнях ноцицептивного захисту. Необхідо застосовувати реґіонарні методи знеболення, впроваджувати в медичну практику більш безпечних та надійних методик з використанням ультразвукового контролю для вдосконалення техніки пролонгованої анальгезії.

Враховуючи вищесказане, тема дисертаційної роботи Синицина М.М. «Застосування пролонгованої паравертебральної анальгезії під ультразвуковим контролем для знеболення та профілактики хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії» є актуальною, а проведене дослідження значущим та важливим з теоретичної та практичної точки зору.

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

Дисертація є фрагментом НДР кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я імені П.Л.Шупика у складі галузевої наукової програми за запланованими темами**:** «Розвиток організаційних та клінічних аспектів підвищення безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії» (№ державної реєстрації: 0114U002223, терміни виконання 2013 – 2018 рр.); «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724, терміни виконання 2019 – 2023 рр.). Автор є співвиконавцем робіт.

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

Дослідження грунтується на клінічному матеріалі. Досліджено 98 хворих після торакотомії, яких було розподілено на три дослідні групи. Знеболення проводили за допомогою пролонгованої паравертебральної анальгьезії (ПВА)

(31 хворий) та пролонгованої епідуральної анальгезії (ЕДА) (37 хворих) 0,2 % розчином ропівакаїну зі швидкістю 6 мл/год (в паравертебральний або епідуральний простір). У контрольній групі (30 хворих) знеболення проводилось внутрішньовенною контрольованою пацієнтом анальгезією (КПА) розчином морфіну. Як ад'ювантний анальгетик в усіх трьох дослідних групах використовували нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) кеторолаку трометамін внутрішньом'язово. Для оцінки збереження адаптаційно-компенсаторних метаболічних реакцій організму використовували показники рівню глюкози крові та інсуліну. Рівень системної запальної відповіді організму на операційну травму оцінювали за динамікою змін ключового прозапального цитокіну – IL-6, та білків гострої фази запалення – фібриногену і С-реактивного протеїну. Як один із маркерів протизапальної системної відповіді досліджувався загальний рівень кортизолу плазми. Оцінювання проводили протягом трьох діб після операції. Для оцінки впливу різних методів знеболення на формування хронічного болю та психо-емоційний стан проводили опитування хворих через 6 місяців після торакотомії. Для оцінки рівню болю використовували шкалу категорії болю (ШКБ); для оцінки психо-емоційного стану використовували шкалу діагностики депресії (Patient Health Questionnaire PHQ-9).

Результати заповнених анкет в цифровій формі занесено у сформовану базу даних на основі Microsoft Excel із застосуванням засобів програмного забезпечення: стандартного пакету Exel 2013та Statistica 10.для Windows. Описова статистика, приведена в роботі, включала медіану та квадратильний розмах (діапазон між 25 та 75 процентилями). Для оцінки статистичної значимості різниці між кількісними показниками у групах застосовували критерій Мана-Вітні (якщо груп було тільки дві) або Крускала-Воліса (непараметричні аналоги критерію Ст'юдента та дисперсійного аналізу). Якщо оцінювали результати застосування методу у пацієнтів однієї групи до і після лікування, було використано критерій Вілкоксона (аналог парного критерію Ст'юдента), при оцінці якісних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів відповідає заявленому рівню роботи, викладена доступно і обгрунтовано.

Автором вперше в Україні:

- обгрунтовано удосконалив модель пролонгованого післяопераційного знебоення у хворих після торакотомії, в основу якої покладено принцип мультимодальної анальгезії з катетеризацією паравертебрального простору під ультразвуковим контролем;

- виявлено взаємозв'язок між коливанням рівню кортизолу в ранньому післяопераційному періоді в залежності від застосованої методики післяопераційного знеболення, частотою та інтенсивністю розвитку хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії і як наслідок, станом психо-емоційної сфери пацієнта і якістю життя у віддаленому періоді;
-обгрунтовано доцільність використання більш безпечної методики регіонарної (паравертебральної) анальгезії у хворих після торакотомії, на відміну від системного застосовання розчину морфіну або нейроаксіальної (епідуральної) анельгезії;
- виявлено та доведено позитивний вплив методів післяопераційного знеболення з використанням регіонарної та нейроаксіальної анальгезії на функцію зовнішнього дихання в ранньому післяопераційному періоді;
- виявлено та доведено ефективність методів знеболення з використанням регіонарної та нейроаксіальгої анальгезії не лише в стані спокою, а і під час фізичного навантаженя дихальної мускулатури в ранньому післяопераційному періоді;
- вперше застосовано об'єктивні критерії виміру інтенсивності фізичного навантаження під час оцінки знеболення (ефективність знеболення оцінювалась під час виконання спірометрії, а не при кашлі);
- вперше виявлено позитивний вплив регіонарної та нейроаксіальної анальгезії на стабілізацію рівню інсуліну сироватки крові, як одного з маркерів відповіді організму на стрес. Методики із застосуванням паравертебральної та епідуральної анальгезії можуть бути рекомендовані для післяопераційного знеболення хворим на цукровий діабет I типу після торакотомії.

5. Практичне значення результатів дослідженя:

Автором розроблено та впроваджено в практику спосіб знеболення грудної клітки, одержано патент України на корисну модель (Пат. № 128996 (U) від 10.10.2018р.). Згідно з концепцією мультимодального підходу, доведено ефективність та безпеку використання регіонарного знеболення (ПВА) в поєднанні з НППЗ та наркотичними анальгетиками у хворих після торакотомії.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи анестезіологічних відділень та навчальний прцес на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

6. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчинності.

Під час виконання дисертації Синицин Максим Миколайович дотримувався принципів академічної доброчесності, що підтверджено

висновком експертної проблемної комісії за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапії» від 10.06.2021 р. (протокол №5). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

7. Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням науково стилю викладення.

Дисертація викладена на 142 сторінках друкарського тексту, з них обсяг основного тексту на 115 сторінках; містить 23 таблиці, 32 малюнка, 1 додаток. Текст складається із вступу, п'яти розділів, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.
Бібліографія включає 263 джерела, із них кирилицею - 34, латиною - 229.

Розділ 1 «АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕСПЕЧЕННЯ ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЕННЯ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ТОРАКОТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)» Дисертантом проведений ретельний огляд проблеми післяопераційного знеболення у хворих після торакотомії та хронічного больового синдрому у віддаленому періоді. Розглянуто фізіологічні механізми гострого та нейропатичного болю, реакцію нейро – ендокринної системи на операційну травму. Вивчено сучасні методики анестезіологічного забеспечення в торакальній хірургії, регіонарні та нейроаксіальні підходи післяопераційного знеболення.

Розділ 2 «МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ » Дисертантом представлено дизайн дослідження, групи дослідження та методики знеболення в кожній групі. Надана подробна інформація про використане обладнання як для післяопераційного знеболення, так і для лабораторного моніторингу.

Розділ 3 «ОЦІНКА РІВНЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ» В розділі дисертантом представлені результати власного дослідження. Показано переваги методик з використанням нейроаксіального та регіонарного знеболення як в стані спокою, так і під час фізичного навантаженя дихальної мускулатури.

Розділ 4 «РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗНЕБОЛЕННЯ ПІСЛЯ ТОРАКОТОМІЇ» дисертантом доведено, що всі застосовані методи знеболення не призводили до негативного впливу на загальноклінічні показники та на газовий склад артеріальної крові; доведено безпечність використання паравертебральної анальгезії в порівнянні з епідуральною; доведено ефективність використання паравертебральної анальгезії для профілактики розвитку хронічного больового синдрому у віддаленому періоді.

Розділ 5 «ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ СТРЕС-ВІДПОВІДІ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ» дисертантом показано коливання маркерів запалення та стресу у пацієнтів з різним методом знеболення. Доведено протективний вплив епідуральної та паравертебральної анальгезії на прикладі стабільних показників рівню глікемії та інсуліну сироватки крові.

Висновки проведеного дослідження повністю відповідають поставленим завданням.

8. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 статей (3 – одноосібно), з них: 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданнях, цитованих у науково метричній базі Scopus, 1 – в іноземному виданні країни Європейського союзу (Болгарія).

Дисертація оформлена згідно існуючих вимог і містить повноту інфориації щодо основних положень, наукових трактувань, заключень, висновків та практичних рекомендацій, з повноцінним відображенням змісту відповідних розділів дисертаційної роботи.

9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її вмісту та оформлення.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, в якому чітко визначені мета і завдання, вірно обрані методологічні і методичні інструменти, витримиана послідовність наукового пошуку з наступним порівнянням аналізу даних. Вищесказане дозволяє вважати, сформульовані в дисертації положення, висновки і практичні рекомендації є науково обгрунтованими.

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що розділи власного дослідження дещо перевантажені таблицями, в тексті дисертації є окремі невдалі словосполучення та стилістичні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості данного дисертаційного дослідження.

У порядку дискусії хотілося б дізнатися відповіді на такі запитання:

1. Чи виникали ускладнення під час знеболення із застосуванням паравертебральної анальгезії, які вимагали б відмоаитись від подальшого знеболення такою методикою? Якщо так, яким методом продовжували знеболення пацієнта?
2. Яким чином забеспечувалась безпека пацієнта під час внутрішньвенного введення розчину морфіну?

Висновок:

Дисертаційна робота Синицина Максима Миколайовича «Застосування пролонгованої паравертебральної анальгезії під ультразвуковим контролем для знеболення та профілактики хронічного больового синдрому у хворих після торакотомії» є цілісним і завершеним науковим дослідженням, що містить нове рішення актуальної наукової задачі – покращення результатів лікування пацієнтів після перенесеного оперативного втручання на органах грудної порожнини шляхом розробки комплексного підходу до знеболення. У роботі використані сучасні методи діагностики, проведено глибокий статистичний аналіз, наявна наукова новизна, що дало змогу сформувати корисні практичні рекомендації. Висновки є конкретними та обгрунтованими, повністю відповідають поставленій меті і завданням. Основні результати дослідження викладені у наукових публікаціях, впроваджені у практичну діяльність відділень анестезіології та інтенсивної терапії, навчальну діяльність та наукову роботу Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. В роботі відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

Такким чином, дисертаційна робота Синицина М.М. за актуальністю, методичним підходом її виконання, науковою новизною, обгрунтованими результатами дослідження, практичним значенням та опрелюдненням отриманих результатів в наукових працях відповідає п. 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 в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Ректор Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, професор кафедри хірургії,
анестезіології та інтенсивної терапії,
д.мед.н., член-кореспондент НАМН України Ю. Л. Кучин