ВІДГУК офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Воротинцева Сергія Івановича

на дисертацію Денисенко Анатолія Івановича

«Персоніфіковане анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія при хірургічних втручаннях»,

подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук,

спеціальність 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія»

Актуальність теми дослідження. Вибір автором напряму наукових досліджень пов'язаний з появою нових сучасних Fast Track хірургічних технологій, які відповідають принципам швидкого шляху та програмам прискореної і найбільш раціональної післяопераційної реабілітації пацієнтів ERAS. Але така хірургія має певні особливості: це і використання карбоксиперитонеуму при інтраабдомінальних та екстраабдомінальних втручаннях, і можливість розвитку карбоксимедіастинуму при окремих лапароскопічних операціях, і специфічні «круті» положення пацієнта на операційному столі та подовжена тривалість оперативних втручань.

Як показала практика, використання тривалих ендовідеохірургічних втручань на фоні підвищеного інтраабдомінального і екстраабдомінального тиску та великої поверхні абсорбції вуглекислого газу черевного та зачеревного простору несе реальні загрози, пов'язані з можливими проявами «технічної» гіперкапнії, респіраторного і, навіть, метаболічного ацидозу, що викликає порушення метаболізму в органах і системах організму пацієнтів та підвищує ризики періопераційних ускладнень.

Варто відмітити, що за даними літератури, незважаючи на можливість сучасних хірургічних технологій знижувати модальність основних періопераційних стресорів, зменшувати наркотичний потенціал анестезіологічних забезпечень та обмежувати об'єми необхідної інфузійно-трансфузійної терапії, - вони тільки мінімізують операційні ризики та безпосередні фінансові затрати на хірургічне лікування, суттєво не впливаючи

на нешокогенні стрес-уражуючі фактори, головним серед яких є порушення періопераційного енерго-кисневого забезпечення та метаболізму. У зв'язку з цим, анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія з урахуванням періопераційного метаболізму та його порушень, стали відігравати все більшу роль у сучасній хірургії. Але лишаються питання щодо реальних значень енергетичного еквіваленту кисню, способу і точності отримання даних періопераційного метаболізму, визначення безпечних (цільових) значень метаболізму та ступеня їх порушень, орієнтування на які повинно зробити анестезіологічне забезпечення та періопераційну інтенсивну терапію хірургічних втручань більш безпечними.

Враховуючи вище сказане, додатково до традиційних технологій періопераційного моніторингу, заслуговує на увагу розробка, впровадження та використання персоніфікованого періопераційного контролю метаболізму, що ґрунтується на основних принципах непрямої калориметрії та розрахунках споживання кисню.

«Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики» \VFSA, при всій їх надійності, на жаль не охоплюють контроль процесів метаболізму, що особливо важливо в умовах проведення загальної інгаляційної низькопоточної (ЬБА) та малопоточної (МБА) анестезії. Тому, якісний періопераційний енергомоніторинг набуває особливої ваги в сучасній анестезіології ще і як додатковий компонент безпеки пацієнта.

Мета роботи та завдання дослідження. Відповідно до актуальності проблеми, автором визначена мета роботи - підвищити якість, ефективність та безпеку анестезіологічного забезпечення оперативних втручань у пацієнтів шляхом розробки та впровадження персоніфікованих технологій періопераційної інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні періопераційного енергомоніторингу.

Для досягнення мети дослідження автором визначені 10 конкретних завдань, які дозволили вирішити дану проблему: від розробки та впровадження в клінічну практику концепції персоніфікованих періопераційних технологій з використанням енергомоніторингу, до їх удосконалення та використання в дослідженні. Дисертант є автором основної ідеї роботи. Він самостійно розробив математичну модель запропонованого та

використаного в дослідженні методу персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, який був реалізований та відтворений у вигляді комп'ютерної програми на спеціальному пристрої під Android 5 та використаний у дослідженні при оперативних втручаннях у пацієнтів з тяжкими формами тиреотоксикозу, вторинним гіперпаратиреозом на тлі термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та програмного гемодіалізу, а також при ендовідеохірургічних втручаннях у пацієнтів з грижами передньої черевної стінки і стравохідного отвору діафрагми, гострим холециститом, морбідним ожирінням та колоректальними пухлинами черевної порожнини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом і виконана згідно плану науково-дослідної роботи наукового відділу малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами у період з 2014 р. по 2022 р. Автор є співвиконавцем наступних науково-дослідних робіт:

«Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, суглобів, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз, зокрема на основі нанобіосенсорних технологій» (№ державної реєстрації 0114U002120), термін виконання 2014-2018рр.);

«Оптимізація надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги хірургічного профілю на принципах «хірургії швидкого шляху» при окремих захворюваннях щитоподібної та прищитоподібних залоз, носоглотки, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, судин і суглобів, зокрема з використанням атомно-силової мікроскопії та застосуванням методу преламінації для обробки імплантатів» (№ державної реєстрації 0119U001046, термін виконання 2019-2021рр.);

«Оптимізація хірургічного лікування хворих за мультимодальною програмою швидкого відновлення на основі удосконалення малоінвазивних оперативних втручань, зокрема із застосуванням нанобіосенсорних технологій та анестезіологічного забезпечення», яка наразі продовжується (номер державної реєстрації 0122U000233).

Наукова новизна одержаних результатів. Автор зробив вичерпне наукове обґрунтування доцільності проведення персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу при хірургічних втручаннях.

В ході дослідження, отримані нові дані щодо безбілкового окислення (жирів та вуглеводів) в організмі людини. Дисертант встановив характер зв'язку між енергетичним еквівалентом кисню та дихальним коефіцієнтом (відношенням кількості видаленого вуглекислого газу з організму до спожитого кисню). Виявлено високий лінійний кореляційний зв'язок між ними ($p<0,001$).

Вперше розроблена технологія непрямої калориметрії з визначенням поточного метаболізму з урахуванням персоніфікованих значень енергетичного еквіваленту кисню.

Автором визначена технологія розрахунку базального метаболізму в одиницях – кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ поверхні тіла. Вперше розроблена технологія визначення індивідуальних безпечних цільових значень періопераційного метаболізму пацієнтів та ступеня порушень метаболізму з урахуванням динаміки змін кисневого режиму та порушень кислотно-лужного стану.

Вперше розроблені персоніфіковані технології інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу та були успішно використані при оперативному лікуванні пацієнтів: з тяжкими формами тиреотоксикозу; з вторинним гіперпаратиреозом на тлі термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та проведення програмного гемодіалізу; з грижами передньої черевної стінки та стравохідного отвору діафрагми, гострим холециститом, морбідним ожирінням колоректальними пухлинами черевної порожнини.

Практичне значення одержаних результатів. Автор розробив, науково обґрунтував та впровадив у клінічну практику технології інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу.

Практичне значення отриманих результатів полягає в можливості динамічного періопераційного визначення поточного метаболізму з урахуванням індивідуальних енергетичних еквівалентів кисню, цільового (необхідного) метаболізму та ступеня порушення метаболізму, що дозволяє в

режимі реального часу вибирати такі технології інтенсивної терапії, які будуть направлені на досягнення максимальної відповідності поточного метаболізму пацієнта його «індивідуальному» цільовому рівню, а відповідно, - рівню потреби в необхідній кількості енергії, що забезпечить бездефіцитне функціонування життєво-важливих функцій органів і систем організму пацієнта з урахуванням ступеня їх порушень.

На великому клінічному матеріалі автор показав, що завдяки своєчасній патогенетичній корекції метаболізму, вдається запобігти або мінімізувати прояви післяопераційної поліорганної дисфункції, покращити кінцеві результати лікування пацієнтів різного ступеня тяжкості незалежно від складності хірургічних технологій. Застосування запропонованих періопераційних технологій в умовах прискореної післяопераційної реабілітації пришвидшує пробудження пацієнтів, зменшує рівень післяопераційного болю, інцидентність нудоти та блювання, прискорює початок ентерального харчування, сприяє ранній активізація пацієнтів, зменшує тривалість перебування в лікувальному закладі.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації. Проведений аналіз структури докторської дисертації свідчить про дотримання автором класичного принципу. Наукова робота викладена на 313 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 45 таблицями та 10 рисунками, що складають 56 сторінок, складається зі вступу, розділу аналізу сучасного стану проблеми, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів та 11 підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури. Бібліографія містить 215 джерел, з яких - латиницею 185, кирилицею ЗО.

Розділ 1 дисертації містить огляд літератури, де наведені наукові відомості щодо основних патофізіологічних змін, клінічного перебігу та лікування пацієнтів, які планувались до включення у дослідження.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» складається з характеристики пацієнтів, клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження, приведених формул розрахункових показників. В розділі обґрунтовані розрахунки визначення поточного, цільового та базального метаболізму, ступеня порушення метаболізму з

відповідним вибором періопераційиих технологій, що ґрунтуються на отриманих показниках персоніфікованого енергомоніторингу.

В розділі 3 приведені дані, отримані в ході дослідження періопераційиих змін гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму у пацієнтів з тяжким тиреотоксикозом, вторинним гіперпаратиреозом на тлі термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та програмного гемодіалізу внаслідок хронічної хвороби нирок, під час проведення у них анестезіологічного забезпечення та періопераційної інтенсивної терапії з урахуванням інтенсивності метаболізму.

Четвертий розділ містить дані, щодо змін гемодинаміки, вентиляції легень, кисневого режиму та метаболізму у пацієнтів при ендовідеохірургічних втручаннях, зокрема з карбоксиперитонеумом, при використання низько- і малопоточної інгаляційної анестезії та проведення персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу.

У п'ятому розділі приведено аналіз і узагальнення результатів дослідження, які переконливо доводять важливість і доцільність застосування патогенетично обумовлених персоніфікованих методів інтенсивної терапії з урахуванням показників періопераційного енергомоніторингу.

Висновки є повноцінними, відповідають завданням дослідження, випливають з фактичного матеріалу.

Розроблені і впроваджені практичні рекомендації відображують клінічну цінність роботи, заслуговують на повторення і полягають в наступному:

у хворих з субкомпенсованим тиреотоксикозом, корекцію метаболічних порушень проводити з застосуванням (3-блокаторів або дексмедетомідину, згідно рекомендованим схемам, під контролем персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу;

- у пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом та термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, необхідно проводити передопераційний контроль кортизолу крові та використовувати періопераційно персоніфікований енергомоніторинг з визначенням поточного, цільового метаболізму та ступеня його порушення. При тяжкості порушення метаболізму МГО>15%, використовувати глюкокортикоїди згідно наведеним схемам, контролюючи рівень метаболізму;

- у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми з моменту зворотного положення Тренделенбурга, накладання карбоксиперитонеуму, початку оперативного втручання і до етапу крурорафії і фундоплікації, необхідно посилювати інфузійну терапію збалансованими сольовими розчинами та, вразі низького, близького до базального рівня метаболізму, ситуаційно, використовувати глюкокортикоїди, під контролем поточного і цільового метаболізму, з наступним визначенням та оцінкою рівня метаболічних порушень;

- у пацієнтів, яким проводиться використання малопотокової анестезії з газотоком FGF<0^/хв. без динамічного контролю періопераційного метаболізму, існують реальні ризики виникнення порушень життєво важливих функцій органів і систем, внаслідок абсолютного дефіциту Ог, обумовленого низьким газотоком, що може не відповідати потребі організму;

- при відсутності можливості проведення персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, при використанні малопотокової анестезії необхідний ретельний моніторинг Fi02-Fe02 для запобігання виникнення абсолютного дефіциту Ог в дихальному контурі та покриття його потреби в метаболізмі органів і систем. При цьому, важливо контролювати чинники, які можуть підвищити потребу в кисню (температура тіла, тахікардія, ступінь хірургічної агресії, тощо). У випадках зниження різниці FIC>2-FE02 нижче 4,4 % необхідний негайний перехід на FGF>^/хв;

- при тривалому карбоксиперитонеумі, у міру підвищення інтраабдомінального тиску з четвертої години оперативного втручання, якщо відбувається суттєве зниження DO2 та VO2, та зростання концентрації ССЬ, як в артеріальній крові так і в газовій суміші, що видихається, для ліквідації суттєвого напруження кисневого режиму та ліквідації гіперкапнії необхідно застосовувати безпечне збільшення дихального об'єму та частоти дихання, підвищення позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP), зміну співвідношення вдих/видих із 1:2 на 1:1.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, випливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні, профілактичні та лікувальні

методики дійсно дозволяють підвищити ефективність анестезіологічного забезпечення та періопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів з тяжким тиреотоксикозом, вторинним гіперпаратиреозом, а також при ендовідеохірургічних втручаннях, зокрема з карбоксиперитонеумом та низько- і малопоточною інгаляційною анестезією, використовуючи саме персоніфікований періопераційний енергомоніторинг.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 38 наукових робіт в наукових провідних фахових журналах та збірниках, (в т.ч. 13 одноосібно), із них 21 - у виданнях, затверджених МОН України, 18 - у збірниках науково- практичних конференцій; 12 тез доповідей на науково-практичних симпозіумах та семінарах. 1 монографія, 1 - методичні рекомендації, та наукометричних індексованих виданнях (Scopus - 4, Web of Science - 2, Index Copernicus, CrossRef, Science Index, Google Scholar - 4), із них 3 статті англомовні); 5 робіт включені в перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я України, 4 патенти України на корисну модель, 21 інновація впроваджена в практику лікувальних закладів.

Хотілось би відмітити важливість здобутків виконаної докторської дисертації і для безперервного професійного розвитку лікарів анестезіологів. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в педагогічному процесі при проведенні курсів тематичного удосконалення по анестезіології та інтенсивній терапії щодо вибору патогенетично обумовлених технологій інтенсивної терапії з урахуванням порушення метаболізму.

Принципових зауважень і побажань щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату немає. Але є кілька запитань.

1. Судячи з дисертації ви добре знайомі з математичною моделлю кисневого стану Olea Sigaard Andersen. Чим відрізняється ваша методологія розрахунків кисневого стану від розрахунків Olea Sigaard Andersen?
2. Чим відрізняється методологічний підхід розрахунків потреби в кисні вашої моделі від моделей інших авторів, наприклад Смирнової Лариси Михайлівни?
3. На чому ґрунтуються розрахунки цільового метаболізму вашої моделі?

4. Чи є суттєва різниця розрахунків порушень метаболізму при гіпер- і гіпометаболізмі?

5. Чи є якісь обмеження у використанні вашої моделі персоніфікованого енергомоніторингу?

6. Як ви вбачаєте шляхи подальшого розвитку та впровадження цієї технології? Якщо вони є, то в якому напрямку?

ВИСНОВОК
про відповідність дисертації вимогам Міністерства освіти і науки України

Дисертаційна робота Денисенко Анатолія Івановича: «Персоніфіковане анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія при хірургічних втручаннях», яка виконана у Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами з консультативною допомогою доктора медичних наук, професора член-кора НАМН, головного наукового співробітника наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС Чернія Володимира Ілліча та подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія», є самостійним завершеним науковим дослідженням, містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють покращити ефективність лікування пацієнтів з тиреотоксикозом, вторинним гіперпаратиреозом, грижами передньої черевної стінки, захворюваннями органів черевної порожнини шляхом впровадження методів персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня

2013 р. №567 із змінами, а її автор Денисенко Анатолій Іванович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія».

Офіційний опонент:
Зав. кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
доктор медичних наук, професор С. І. Воротинцев

Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 20.06.2023
Вчений секретар
доктор медичних наук професор Олександр ГАЛУШКО