

ВІДГУК

офіційного опонента, член-кориспондента НАУМН України ,

доктора медичних наук, професора

ЧЕРНІЯ Володимира Ілліча

**на дисертацію аспірантки кафедри анестезіології , інтенсивної
терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова
Гончарук Оксани Сергіївни на тему: «Мультимодальне
періопераційне знеболення у пацієнтів дитячого віку», представлену
до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.104, що створена
згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова № 195 від 15 грудня 2023 р.
на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 6 від 14
грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення
разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Сучасну стратегію хірургічного лікування дітей базують на його якості, безпеці та якомога швидшому післяопераційному відновленні за умови оптимального контролю болю. За останні десятиліття якість анестезіологічного забезпечення оперативних утручань у педіатричних пацієнтів істотно покращилася, зокрема, завдяки появі сучасних анестетиків, удосконаленню регіонарного знеболення, упровадженню концепції мультимодальної аналгезії та стратегії «прискореного відновлення» (fast-track surgery, FTS) або «прискореної реабілітації після хірургічного лікування»(enhanced recovery after surgery, ERAS).

На жаль, діти відносяться до категорії хворих, у яких контроль болю є потенційно неадекватним. І хоча негативні наслідки гострого болю, що переносяться дитиною, можна порівняти з його впливом на дорослого пацієнта, однак, біль суттєво впливає ще й на розвиток зростаючого організму,

спричинює підвищену тривожність дитини, відсутність довіри лікарям, порушення сну, страх, замкнутість.

Біль провокує розлади поведінки в дітей, які тривають понад рік після хірургічного втручання. Нарешті, неадекватне знеболення після хірургічних втручань, як і в дорослих пацієнтів, збільшує період активізації, термін госпіталізації, витрати на лікування та асоціюється з розвитком післяопераційних ускладнень і хронічного больового синдрому.

Упродовж багатьох років у більшості країн світу для післяопераційного знеболення в педіатричній практиці широко використовувалися наркотичні анальгетики, які допомагали контролювати ноцицепцію та оптимізували гемодинаміку. Водночас наявність побічних ефектів такої медикації, як депресії дихання, свербіж, післяопераційна нудота та блювання, пригнічення перистальтики, розвиток опіоїд-індукованої гіпералгезії, імуносупресії не тільки погіршують якість післяопераційного відновлення та продовжують перебування пацієнта в стаціонарі, але й збільшують вартість медичної допомоги.

Все вищенаведене обґрунтовує необхідність пошуку нових методів аналгезії без використання опіоїдів або принаймні малоопіоїдної аналгезії, заснованих на мультимодальному підході до періопераційного знеболення.

Забезпечення адекватного знеболення після хірургічних втручань у дітей різних вікових категорій, необхідність подальшого пошуку можливостей обмеження дозування наркотичних анальгетиків, вивчення можливостей періопераційного використання внутрішньовенної інфузії лідокаїну для покращення якості аналгезії та післяопераційного знеболення було темою дослідження дисертанта.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів

Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова на тему: «Мультимодальне анестезіологічне забезпечення, інтенсивна терапія в хірургічних, терапевтичних, гінекологічних та військових хворих», номер держреєстрації № номер: 0123U101846, виконуючи яку, здобувач був відповідальним співвиконавцем. Дисертаційна робота здобувача виконана на високому науковому та методичному рівні. Вибір теми дисертації обґрунтований аналізом сучасних наукових публікацій вітчизняних та зарубіжних авторів. Тема та виконані завдання дисертаційної роботи є актуальними для медицини, важливими у теоретичному та практичному плані. Методи клінічних та інструментальних досліджень, застосовані у процесі виконання дисертації, є сучасними, загально визнаними та інформативними. Результати дослідження були ґрунтовно опрацьовано за допомогою статистичних методів у ліцензійному програмному забезпеченні та на належному рівні проаналізовані та узагальнені. Висновки дисертації відповідають її завданням та є підсумком виконаної наукової роботи.

Наукові публікації здобувача за темою дисертації пройшли всі необхідні етапи експертних оцінок, відповідають сучасним вимогам щодо публікації наукових праць у фахових виданнях та опубліковані у фахових журналах України, закордонних журналах та у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Отже, дисертаційна робота Гончарук Оксани Сергіївни загалом виконана на високому науковому та методичному рівні, що відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Автором доведено, що анестезія з використанням пропофолу в поєднанні з фентанілом і постійною інтраопераційною інфузією лідокаїну при

оперативних утручаннях у дітей забезпечує більш виражений антиноцицептивний захист, порівняно з анестезією пропофолом у поєднанні з фентанілом, зменшує пресорну реакцію на екстубацію та потребу в анальгезії з опіоїдзберігаючим ефектом щодо фентанілу в 1,5 раза у дітей до 8 років, у 2,6 раза – у дітей 8–17 років ($p < 0,001$).

Встановлено, що внутрішньовенна інфузія лідокаїну зменшує інтраопераційні симпатичні реакції на хірургічне втручання, а, отже, забезпечує нейровегетативний захист, як і зменшує концентрацію гуморального маркера стресу – кортизолу в крові.

Доведено, що пролонгування системного введення лідокаїну протягом 6 годин післяопераційного періоду забезпечує виражений анальгетичний ефект на ранніх термінах спостереження (від 3 до 9 годин) та проміжному періоді (24 години) післяопераційного періоду в дітей, яким проведені абдомінальні або урологічні оперативні втручання, але не у випадках травматологічних хірургічних процедур і не в пізньому періоді спостереження (48 годин і більше).

Уперше проведено оцінку якості післяопераційного відновлення з використанням опитувальника PaedQoR-15 та доведено позитивний вплив внутрішньовенної інфузії лідокаїну на строки післяопераційного відновлення педіатричних пацієнтів завдяки його анальгетичного, опіоїдзберігаючого, антипаретичного та антиеметичного ефектів.

Визначена клінічна доцільність системного введення лідокаїну, як методу профілактики хронізації післяопераційного больового синдрому в дітей і підлітків після різних видів оперативних втручань.

Уперше встановлено, що лідокаїн при періопераційній інфузії здатний профілактувати хронізацію післяопераційного больового синдрому в дітей і підлітків після різних видів оперативних утручань.

За матеріалами дисертаційного дослідження автором опубліковано 12 наукових праць: 5 статей – у рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, 2 – у виданнях, що індексується в наукометричних базах даних Scopus, Copernicus International, Google Scholar), 7 – у матеріалах конгресів та конференцій.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Результати дисертаційного дослідження отримано на кількісно достатньому матеріалі спостережень, на максимально однорідних вибірках груп обстежених пацієнтів з використанням загальноновизнаних та апробованих іншими дослідниками методів дослідження, необхідних для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи піддано ретельній статистичній обробці з використанням ліцензованого програмного забезпечення, узагальнені та проаналізовані з використанням даних попередніх вітчизняних та закордонних досліджень. Основні положення та висновки дисертації відповідають отриманим результатам, є чіткими та обґрунтованими. Отримані результати й основні положення дисертації викладені й обговорені у відкритих наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій.

Таким чином, наукова обґрунтованість отриманих результатів, основних положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликають сумніву.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Вважаю, що дисертанткою повністю та на належному рівні вирішена поставлена мета дисертаційного дослідження та повністю виконані завдання, поставлені у дисертаційній роботі.

Здобувачка показала високий рівень володіння методологією наукової діяльності – ґрунтовно провила інформаційно-патентний пошук та оволоділа сучасними науковими відомостями за напрямком досліджень, що дозволило підтвердити актуальність обраної теми дисертації, чітко визначити її мету і завдання та обрати необхідні для її виконання методи дослідження. Досконало виконана обробка отриманих результатів дослідження довела глибоку обізнаність здобувачки з методиками статистичного аналізу. Так само на високому рівні виконано аналіз та узагальнення отриманих результатів та формулювання основних положень та висновків дисертації.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Запропоновано включення внутрішньовенної інфузії лідокаїну до складу анестезіологічного забезпечення травматологічних, абдомінальних і урологічних оперативних втручань у дітей та підлітків, що дозволяє забезпечити адекватне інтраопераційне знеболення при зниженні потреби в наркотичному анальгетику фентанілі. За результатами комплексного інтраопераційного клініко-лабораторного моніторингу з'ясовано, що системне введення лідокаїну забезпечує зниження стресової реакції на хірургічне втручання, пресорну реакцію на екстубацію та інтраопераційні симпатичні реакції на хірургічне втручання.

Доведено доцільність пролонгування внутрішньовенної інфузії лідокаїну протягом 6 годин післяопераційного періоду, що завдяки вираженому анальгетичному, опіодзберігаючому, антиеметичному ефектів лідокаїну, а також більш ранньому відновленню перистальтики, дозволяє покращити якість післяопераційного відновлення та скоротити час перебування дітей в палаті інтенсивної терапії після абдомінальних і урологічних оперативних втручань. Отримані результати також впроваджено

в лікувально-діагностичний процес відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР», КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова ВОР», ТОВ Медичний центр «АЛЬТАМЕДИКА», ТОВ Медичний центр «Інномед – Педіатрія», стоматологічний центр «Top Dent».

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому.

Дисертаційна робота викладена на 230 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (302 позиції: 47 – кирилицею, 255 – латиницею), додатків.

У вступі визначені актуальність та наукова новизна проблеми дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, дана характеристик об'єкта та предмета дослідження, вказані практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта та відомості про апробацію матеріалів дисертації.

Розділ 1 містить огляд літератури, де наведені основні наукові відомості щодо аналізу ефективності безпеки періопераційного знеболення в педіатричній практиці. Досліджено епідеміологію та проблеми оцінки інтенсивності больового синдрому в періопераційному періоді в дітей різного віку, основні принципи періопераційного знеболення в педіатричній практиці, нові можливості модифікації знеболення залежно від клініко-анамнестичних особливостей пацієнтів дитячого віку

У розділі 2 дослідження проводились у два послідовних етапи. Перший етап мав на меті встановлення ефективності інтраопераційного застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну гідрохлориду під час проведення анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у дітей різних вікових категорій – віком до 8 років та від 8 до 17 років включно. Другим етапом

дослідження було вивчення впливу внутрішньовенної інфузії лідокаїну, як компонента післяопераційного знеболення на клінічний перебіг раннього відновного періоду та віддаленні наслідки оперативного лікування залежно від виду виконаного хірургічного втручання.

Надається характеристика пацієнтів, клінічних, лабораторних, інструментальних і статистичних методів дослідження. Застосовані у даному дослідженні методи клінічного обстеження є загальноприйнятими для даної когорти обстежених та стандартизовані, що дало змогу одержувати дані з високим ступенем надійності. Обрані методи дозволяли адекватно вирішити завдання які були поставлені в дисертаційній праці, а групи обстеження були клінічно і статистично співставними, що дозволило провести статистично коректну обробку даних.

У розділах 3 – 5 вивчено ефективність та безпеку внутрішньовенної інфузії лідокаїну для періопераційного знеболення та відновлення після оперативних утручань у дітей віком до 8 років та у дітей віком 8 - 17 років. Вивченню вплив періопераційної внутрішньовенної інфузії лідокаїну на найближчі та віддалені наслідки різних видів оперативних втручань у дітей.

Запропоновано долучення до комплексу анестезіологічного забезпечення травматологічних, абдомінальних та урологічних оперативних утручань внутрішньовенної інфузії амідного місцевого анестетика (лідокаїну), що дозволяє забезпечити адекватний анальгетичний, антиеметичний, антипаретичний ефект, що сприяло покращенню якості післяопераційного відновлення та скороченню часу перебування в ВАІТ. Доведено, що після системного застосування лідокаїну рідше, ніж у групі контролю, розвивався хронічний післяопераційний больовий синдром різної інтенсивності після травматологічних операцій через 6 місяців.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Практичне значення полягає в тому, що на підставі доказових даних та

власних результатів дослідження розроблено рекомендації щодо періопераційного призначення лідокаїну, як внутрішньовенної інфузії, що забезпечує адекватний анальгетичний ефект, збільшення якості післяопераційного знеболення та щодо впровадження результатів дослідження в клінічну практику.

Запропоновано долучення до комплексу анестезіологічного забезпечення травматологічних, абдомінальних та урологічних оперативних утручань внутрішньовенної інфузії амідного місцевого анестетика (лідокаїну), що дозволяє забезпечити адекватний анальгетичний, антиеметичний, антипаретичний ефект, що сприяло покращенню якості післяопераційного відновлення та скороченню часу перебування в ВАІТ. Доведено, що після системного застосування лідокаїну рідше, ніж у групі контролю, розвивався хронічний післяопераційний больовий синдром різної інтенсивності після травматологічних операцій через 6 місяців (СШ: 5,13; 95 % ДІ:[1,13 – 23,3]) та через 12 місяців (СШ: 4,24; 95 % ДІ:[1,01 – 93,48]), після абдомінальних хірургічних утручань – через 6 і 12 місяців (СШ: 5,19; 95 % ДІ:[1,02 – 26,94]).

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень щодо роботи немає. У списку використаної літератури є поодинокі джерела, які старше 10 років.

В процесі рецензування виникли дискусійні запитання до автора, а саме:

1. Як Ви довели, що внутрішньовенна інфузія лідокаїну має антипаретичний ефект?

2. Яка середня кумулятивна доза інтраопераційного введеного

лідокаїну та післяопераційного 6-годинного введення? На скільки вона відрізняється від токсичного рівня вільного лідокаїну в плазмі крові в педіатричних пацієнтів?

3. Відомо, що визначають декілька типів болю (ноцицептивний, невропатичний і ноципластичний). Як Ви рахуєте, анальгетичний ефект лідокаїну є мультимодальним і може бути специфічним для різних типів болю?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Перевірка дисертаційної роботи на оригінальність програмним засобом «StrikePlagiarism.com» показала відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації або фабрикації результатів. Текст дисертації є оригінальним. За результатами перевірки рівень оригінальності рукопису дисертації становить 87,26%, а виявлені окремі співпадиння стосуються власних публікацій, термінології, посилань на наукову літературу або загальноновживаних фраз.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

В цілому необхідно зазначити, що дисертаційна робота Гончарук Оксани Сергіївни на тему: **«Мультимодальне періопераційне знеболення у пацієнтів дитячого віку»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково-обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, а саме підвищення ефективності і якості анестезіологічного забезпечення періопераційного періоду при різних хірургічних втручаннях у дітей та підлітків шляхом обґрунтування застосування внутрішньовенної інфузії лідокаїну, як компоненту мультимодальної аналгезії на підставі вивчення змін показників гомеостазу пацієнтів.

Вважаю, що за актуальністю, науково-методичним рівнем виконання, обсягом та коректністю проведених досліджень, теоретичною та практичною значимістю отриманих результатів для медицини, вагомістю опублікованих за матеріалами дисертації наукових праць та оформленням дисертація Гончарук Оксани Сергіївни повністю відповідає існуючим вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Гончарук Оксана Сергіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами
доктор медичних наук, професор,
член-кор. НАУМН України

Володимир ЧЕРНІЙ