

ВІДЗИВ ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти Курсова Сергія Володимировича на дисертацію асистента кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету Баусова Євгена Олександровича «КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У GERONТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ НЕВІДКЛАДНИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія

Актуальність теми дисертації. Проблема порушення когнітивних функцій у хірургічних хворих, що зв'язана з проведенням оперативного лікування під загальною анестезією, а також розлади свідомості продуктивного характеру після хірургічних втручань під наркозом в останнє десятиріччя привертають все більше уваги фахівців з анестезіології та інтенсивної терапії. До виникнення зазначених порушень ведуть не тільки операційний стрес та використання стрес-стимулюючих схем інтраопераційного знеболення. Зростанню кількості ускладнень у вигляді зниження когнітивних функцій після операцій та сповільненню їх відновлення сприяє численна кількість факторів, серед яких, на наш погляд, головними є:

- 1) постаріння населення, з чим асоційоване збільшення питомої ваги присутності атеросклерозу мозкових судин, гіпертонічної хвороби, інсулін-незалежного цукрового діабету, хронічної недостатності системного кровообігу та інших захворювань, що сприяють зменшенню напруження кисню в тканині головного мозку;
- 2) збільшення тяжкості загального стану хворих при проведенні складних, тривалих, травматичних хірургічних втручань, що асоційоване з більшою тривалістю переважання механізмів катаболізму в післяопераційному періоді, зростанням тривалості присутності ендогенної інтоксикації;

3) фахівці з інтенсивної терапії кінець-кінцем адекватно оцінили актуальність проблеми та почали розробляти шляхи її вирішення, в зв'язку із чим більшої інтенсивності набула діагностика.

Дисертаційне дослідження Є.О.Баусова ґрунтується на тривалому спостереженні та покроковому обстеженні пацієнтів похилого та старечого віку, які піддавалися проведенню ургентних хірургічних втручань під загальною анестезією з приводу гострої патології органів черевної порожнини. Це саме той контингент хворих, який має найбільший ризик виникнення після операції ускладнень у вигляді суттєвого погіршення когнітивних функцій. Зниження когнітивних функцій суттєво обмежує продуктивний контакт з пацієнтом та ускладнює проведення інтенсивної терапії. Зменшення якості продуктивного контакту негативно впливає на процес лікувального нагляду, сприяє зростанню кількості інших ускладнень, обумовлює потребу в більш тривалому знаходженні у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарі в цілому, за рахунок чого зростає собівартість лікування. Отже розробка методів запобігання розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції та її усунення являє серйозну проблему в анестезіології та інтенсивній терапії, враховуючи перспективи подальшого постаріння населення.

Наукова новизна дослідження. На підставі вивчення клінічного матеріалу та статистичної обробки даних комплексного клініко-лабораторного та нейропсихологічного дослідження в геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини отримано нові результати про зміни когнітивних функцій в періопераційному періоді з урахуванням особливостей загальної анестезії. Виявлено фактори, що визначають ступінь тяжкості післяопераційної когнітивної дисфункції в пацієнтів похилого та старечого віку незалежно від стану життєво важливих функцій організму та характер їх впливу на стан когнітивних функцій. Розроблено тактику ведення інтенсивної терапії в геронтологічних хворих з

гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини в післяопераційному періоді для прискорення відновлення когнітивних функцій.

Практичне значення результатів дисертаційного дослідження. У результаті проведеного дослідження запропоновано раціональну тактику інтенсивної терапії для корекції післяопераційної когнітивної дисфункції в геронтологічних пацієнтів після невідкладних хірургічних операцій на черевній порожнині, що дозволило пришвидшити їх інтелектуальне відновлення після перенесеного оперативного втручання. Отримані результати дослідження використовуються в роботі відділень КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги» ім. проф. А. І. Мещанінова (акти впровадження від 30.10.2014 р.), КЗОЗ «Дергачівська ЦРЛ» відділення анестезіології та інтенсивної терапії (акт впровадження від 30.04.2014 р.). В процесі виконання дисертації розроблено спосіб корекції когнітивних функцій у хірургічних хворих та отримано патент України на корисну модель - Патент на корисну модель №89336 UA, Україна А61М5/00. Спосіб корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій / А.А.Хижняк, С.С.Дубівська, Є.О.Баусов, К.Г.Михневич, М.Д.Бітчук, В.О.Науменко, Н.В.Григоренко, Т.С.Голубка, О.В.Доленко. Харківський національний медичний університет. – №u201315576; заявлено 31.12.2013; опубліковано 10.04.2014. – Бюл.№7.

Апробація матеріалів дисертації. Результати дослідження цілком достатньо представлено на провідних наукових форумах фахівців з анестезіології та інтенсивної терапії.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 друкованих праць, з них 6 – у фахових виданнях, затверджених МОН України. Серед них «Медицина

невідкладних станів», «Міжнародний медичний журнал», «Медицина сьогодні та завтра» та інші. Отримано патент України на корисну модель.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на застосуванні комплексу наукових методик, що є сучасними, інформативними та ефективно віддзеркалюють процеси, що вивчаються. При проведенні оцінки стану когнітивних функцій застосовано тести, які часто висвітлюють зазначену проблему в провідних світових наукових виданнях, електронні ресурси яких широко представлено в Інтернеті. Для підтвердження спроможності даних нейропсихологічних тестів проведено цілий комплекс досліджень, який дозволив виключити вплив на динаміку стану когнітивних функцій та ефективність їх корекції супутніх розладів функції зовнішнього дихання, кровообігу, функціонування печінки та нирок, наявності синдрому ендогенної інтоксикації. Для оцінки функції інших органів та систем були застосовані добре відомі, визнані в наукових колах діагностичні заходи, уніфіковані методики лабораторного дослідження.

Роботу виконано на достатній кількості матеріалу, щоб провести ефективний статистичний аналіз. В процесі статистичного аналізу, який був проведений за допомогою комп'ютерних технологій, коректно забезпечено перевірку комплексу показників досліджуваних груп на відповідність класичному Гаусовому розподілу та обрано критерії множинного порівняння. Результати представлено у вигляді ($M \pm \sigma$, значення середньої статистичної величини \pm стандартне відхилення). Для перевірки розподілення на нормальність використовувався критерій Шапіро-Уїлка та критерій хі-квадрат. При нормальному розподілі використовувався дисперсійний аналіз з параметричним критерієм множинних порівнянь Шеффе. При відсутності нормальності розподілу використовувалися непараметричні критерії множинних порівнянь Данна та Крускала-Уолліса. Наявність достовірних відмін констатували при значенні вірогідності збігу подій p , що менше 0,05.

Для визначення наявності зв'язку та тісноти цього зв'язку між окремими подіями застосовано визначення величини коефіцієнта лінійної кореляції r Пірсона. Отже, ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, що представлено в дисертації, цілком відповідають вимогам виконання дослідження, що спрямоване, в тому числі, на офіційне присвоєння наукового ступеня.

Оцінка змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках комп'ютерного тексту і містить: анотацію, вступ, огляд літератури за проблемою, 7 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, перелік посилань та обов'язковий додаток. В дисертації представлено 33 таблиці та 15 малюнків. 2 таблиці та 6 малюнків займають сторінку цілком. Список використаних літературних джерел включає 160 посилань, серед яких 70 кирилицею та 90 латиною. Отже, дисертацію побудовано згідно вимогам Наказу №40 (12.01.2017) МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Анотацію дисертації представлено державною та англійською мовами. Обсяг кожної частини анотації становить 0,2 аркуша, що відповідає вимогам Наказу №40 (2017) МОН України. Зміст анотації дозволяє швидко ознайомитися з провідною проблемою, що розробляється, метою дослідження, матеріалами й методами, головними надбаннями та висновками дисертаційної роботи. В кінці анотації представлено всі наукові публікації автора за темою дисертації.

У «вступі» автор лаконічно висвітлює актуальність дослідження, виводить його мету та завдання, представляє наукову новизну та практичну цінність результатів дослідження, а також його зв'язок з науковими програмами, планами та темами. Вступ містить інформацію про об'єкт, предмет і методи дослідження, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, публікації за темою дослідження і, наприкінці, дані про об'єм та структуру дисертації.

Літературний огляд містить інформацію про визначення когнітивних функцій, роль різних відділів ЦНС в їх ефективній реалізації, висвітлення причин зниження когнітивних функцій в осіб літнього віку, сучасні розповсюджені методи вивчення та оцінки стану когнітивних функцій, основні причини зниження когнітивних функцій після операції. В літературному огляді проведено аналіз перспектив покращення когнітивних функцій за допомогою фармакологічної корекції із залучанням препаратів з різноманітними механізмами впливу на ЦНС. В основному, розглядаються ефекти застосування ноотропів, антиоксидантних заходів, препаратів для покращення стану тканинного мітохондріального дихання. В кінці розділу зроблено висновки, які допомагають читачеві зрозуміти причини цілеспрямованого вибору певних препаратів для проведення дослідження. На наш погляд, літературний огляд, який є першим розділом дисертації, загалом відповідає логіці побудови подальших власних досліджень.

Розділ «матеріали і методи дослідження» містить інформацію про хворих, яких було включено до дослідження, їх основну (хірургічну) та супутню патологію, методи інтраопераційного анестезіологічного забезпечення та методи проведення інтенсивної терапії, принципи розподілу хворих за групами, докладний опис методів проведення нейропсихологічних тестів, які висвітлюють стан когнітивних функцій. Окрім цих методів докладно описано методи оцінки спроможності функцій дихальної, серцево-судинної системи, функцій печінки й нирок, стану функції ендокринної системи. Важливе значення має підрозділ, який висвітлює рандомізацію дослідження. Розкрито принцип включення хворих до різних груп дослідження. Чітко визначені причини виключення певних хворих з дослідження.

Третій розділ роботи «Стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини перед оперативним втручанням» висвітлює результати тестування в групах хворих перед проведенням ургентного хірургічного втручання за допомогою:

1) шкали MMSE (скороченої шкали оцінювання психічного статусу, Mini-Mental State Examination), на що зазвичай потрібно не більше 10 хвилин, протягом яких відбувається швидка оцінка арифметичних здібностей, пам'яті, та орієнтування у просторі та часі;

2) батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД), що використовується для скринінгу деменцій з переважним ураженням лобних долів мозку або підкоркових церебральних структур;

3) тесту малювання годинника (ТМГ), який є простим, проте дуже інформативним для виявлення деменції легкого ступеня;

4) тесту п'яти слів (Т5С), що виконується дуже швидко, а тому придатний для ургентної ситуації;

5) проби Шульте, що характеризує увагу та здатність швидко сприймати інформацію.

На основі загальної комплексної оцінки результатів зазначених тестів розроблено показник інтегральної оцінки ступеня тяжкості когнітивної дисфункції СКД.

Четвертий розділ роботи присвячений оцінці впливу оперативного втручання та загальної анестезії на стан когнітивних функцій. В цьому розділі докладно представлено динаміку результатів тестів, що перераховані вище, а саме: на 1-шу добу після операції, на 2-гу добу після операції, на 5-ту добу, на 12-ту добу та на 30-ту добу після ургентного хірургічного втручання з приводу гострої абдомінальної патології.

Докладно простежено зв'язок показників тестування з 1) тривалістю операції; 2) віком хворих; 3) рівнем глікемії.

Найбільш тісним виявилися зв'язки між результатами

- оцінювання за шкалою MMSE та тривалістю операції;
- БТЛД та тривалістю операції та раннім рівнем глікемії;
- ТМГ та тривалістю операції й віком;
- Т5С та тривалістю операції й віком;
- проби Шульте та тривалістю операції.

Виявлено, що при ургентних операціях на черевній порожнині під внутрішньовенним наркозом барбітуратами провідним чинником, що викликає післяопераційну когнітивну дисфункцію, є тривалість операції та анестезії, а напруженість стресорних реакцій має поступово зменшуваний вплив у перші 5 діб після втручання.

В п'ятому розділі дисертації представлено результати корекції післяопераційної когнітивної дисфункції за допомогою комбінованого заходу, що містить типовий ноотроп пірацетам та антиоксидант тіотриазолін. Цей препарат майже протягом 20 років використовується в неврології для лікування хворих на ішемічний інсульт та церебральний атеросклероз. Знайдено, що зазначений препарат не тільки прискорює відновлення когнітивних функцій після ургентних операцій на черевній порожнині в геронтологічних хворих, але й підвищує їх рівень з 12 доби проведення терапії.

Шостий розділ дисертації містить результати усунення післяопераційної когнітивної дисфункції за допомогою вітамінного та антиоксидантного лікувального комплексу, який визначено, як ВАК, і який містить бурштинову кислоту, інозин, рибофлавін та нікотинамід. Цей препарат на сучасному етапі отримав значне розповсюдження в складі схем інтенсивної терапії при самій різноманітній патології та при самих тяжких критичних станах. Ми також часто застосовуємо його при проведенні інтенсивної терапії в постраждалих на політравму, особливо при наявності тяжкого травматичного ушкодження головного мозку та в процесі усунення шоку, а також після шоку, що перенесений.

Виявлено, що ВАК швидше, ніж пірацетам з тіотриазоліном, відновлює рівень когнітивних функцій в хірургічних хворих похилого та старечого віку (на 5-ту добу проти 12-ї доби), а також при застосуванні ВАК не спостерігається випадків психомоторного збудження, яке може виникати при застосуванні пірацетаму.

Сьомий розділ дисертації містить порівняльний аналіз результатів корекції післяопераційної когнітивної дисфункції пірацетамом з тіотриазоліном та ВАК у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій. В процесі виконання цього етапу дослідження виявлено, що пірацетам з тіотриазоліном та ВАК зовсім не однаково сприяли зменшенню залежності стану когнітивних функцій від тривалості операції. Під впливом пірацетаму з тіотриазоліном ця залежність слабшала тільки до 12 діб післяопераційного періоду, тоді як ВАК нівелював її вже з 2-ї доби після втручання. Що стосується рівня глікемії, який віддзеркалює напруженість стресорних реакцій, то і пірацетам з тіотриазоліном, і ВАК знижували її вплив на когнітивний дефіцит з 1-ї доби після операції. Зв'язок інтегрального показника Σ КД з віком ці препарати також знижували, тобто пластичність когнітивних функцій під їх впливом збільшувалася. Показано, що ВАК мав перевагу перед комбінацією пірацетаму з тіотриазоліном для покращення когнітивних функцій в постагресивному періоді.

У восьмому розділі дисертації «Оцінка стану компенсації систем організму на етапах дослідження» приведено результати

- вивчення змін показників центральної гемодинаміки в групах дослідження;
- оцінки стану функції зовнішнього дихання після операції;
- аналізу наявності ознак ушкодження печінки після операції;
- спостереження за функцією нирок.

Всі зазначені дослідження проведено, щоб виключити можливість впливу інших механізмів розвитку енцефалопатії в умовах післяопераційного періоду на головні результати дослідження. Адже точній реалізації мети дослідження з великою вірогідністю були здатні завадити церебральна або системна гіпоксія будь-якого походження, синдром ендогенної інтоксикації та інші розладнання. Показано, що цей вплив не відбувся, а отже тривалі тестування принесли правильний результат.

Висновки роботи відповідають завданням, що встановлені на початку дослідження. Практичні рекомендації надають можливість практичним лікарям чітко застосовувати найцінніші розробки дисертаційного дослідження в клінічній практиці для покращення відновлення хворих похилого та старечого віку після ургентних хірургічних втручань.

Перелік посилань оформлено згідно вимогам, що відповідають змісту Наказу МОН України №40 (2017). При представленні роботи використано значну кількість джерел 2016-2017 років. Для найбільш актуальних робіт надано точні адреси електронного пошуку.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій у публікаціях. Результати дисертаційного дослідження повноцінно висвітлено в наукових публікаціях автора. Ознак плагіату при прицільному пошуку інформації в Інтернеті не знайдено.

Зауваження до дисертації та до автореферату. На наш погляд результати дослідження, що проведено, від початку були досить добре прогнозовані. Прогнозованість результатів обумовлена вибором основного внутрішньовенного анестетика, що був застосований для забезпечення загальної анестезії у всіх пацієнтів, а також використанням для усунення післяопераційної когнітивної дисфункції двох схем лікування, до яких було включено коректори з вельми різним механізмом дії. В зв'язку з цими обставинами здобувачеві наукового ступеня потрібно відповісти на наступні запитання:

- 1) який з механізмів виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих, які піддавалися проведенню ургентних хірургічних втручань під комбінованою загальною анестезією з наркозом барбітуратами автор дослідження вважає провідним?
- 2) як автор дослідження відноситься до того факту, що представники Американського університетського хірургічного коледжу, які є авторами

відомого керівництва з періопераційного забезпечення в геріатричних пацієнтів, не рекомендують використовувати для них барбітурати при проведенні загальної анестезії? (OPTIMAL PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF THE GERIATRIC PATIENT: Best Practices Guideline from ACS NSQIP ® /American Geriatrics Society; 2016).

Що стосується віднесення до наукової новизни патентів України на корисні моделі, то для цього аспекту є добре відоме положення, що до цього пункту не можна включати опис нових прикладних (практичних) результатів, отриманих у вигляді способів, пристроїв, методик, схем, алгоритмів і под. Слід завжди розмежовувати одержані наукові положення і нові прикладні результати, що впливають з теоретичного доробку дисертанта.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Баусова Євгена Олександровича «Корекція порушень когнітивних функцій у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Хижняка А.А., є завершеним самостійним науковим дослідженням, що присвячене актуальним питанням усунення післяопераційної когнітивної дисфункції у хворих похилого та старечого віку. Використані методики є сучасними, науково обґрунтованими і такими, що широко застосовуються в подібних дослідженнях. Дослідження проведено на достатній кількості матеріалу. Автором роботи отримані нові науково обґрунтовані результати, які дозволяють підвищити ефективність усунення післяопераційної когнітивної дисфункції в пацієнтів, які піддаються ургентним хірургічним втручанням під загальною анестезією з використанням наркозу барбітуратами. Матеріали дисертаційного дослідження повноцінно представлено в спеціалізованих наукових виданнях та на наукових форумах з анестезіології та інтенсивної терапії. Основні положення та висновки дисертації логічно витікають з отриманих

результатів. Автореферат дисертації цілком відбиває її основні положення та містить всі потрібні розділи. За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, методологічним рівнем дисертація Баусова Є.О. на тему «Корекція порушень когнітивних функцій у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій» повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року та №656 від 19.08.2015 року, а автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

**доктор медичних наук, професор
кафедри медицини невідкладних
станів та медицини катастроф
Харківської медичної академії
післядипломної освіти**



С.В.Курсов