

Відгук

**офіційного опонента завідувача кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів
Одеського національного медичного університету МОЗ України,
Заслуженого діяча науки і техніки України,
доктора медичних наук, професора Тарабріна Олега Олександровича
на дисертаційну роботу кандидата медичних наук, доцента Харківського
національного медичного університету
Дубівської Світлани Станіславівни**

**«Післяопераційна когнітивна дисфункція: механізми розвитку та інтенсивна
терапія», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при
Харківському національному медичному університеті
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за фахом 14.01. 30 - анестезіологія та інтенсивна терапія.**

Актуальність теми дисертації

Актуальність проблеми визначається збільшенням кількості оперативних втручань з використанням загальної анестезії, кількості пацієнтів похилого віку, які потребують цього втручання. Загальна анестезія розглядається як фактор ризику прискорення вікового зниження когнітивної функції. Характер, структура та ступінь змін когнітивної функції в залежності від віку пацієнтів під впливом загальної анестезії при проведенні операції та у ранньому і пізньому післяопераційному періоді вивчалась розгалужено при окремих видах оперативного втручання, переважно у кардіохірургії. Поглиблення процесів когнітивної дисфункції або виникнення когнітивних змін під впливом загальної анестезії та хірургічної травми в подальшому призводить к погіршенню якості життя пацієнтів.

Проблемою, яка залишається невирішеною, є клініко-патогенетичні механізми розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції її ступень

виразності та динаміка перебігу після операції у різні строки в залежності від віку пацієнтів, методи її індивідуальної діагностики, алгоритму лікування, прогнозування і профілактики подальшого погіршення когнітивної функції. Вони потребують детального аналізу і наукового обґрунтування з подальшим наданням поширених рекомендацій стосовно обстеження, анестезіологічного забезпечення, інтенсивної терапії та моніторингу.

Робота Дубівської С.С. має науково-дослідницький характер і присвячена актуальній анестезіологічній проблемі, для вирішення якої були визначені мета і завдання дослідження.

Поставлені завдання були повністю вирішені в результаті проведеного дослідження.

Зв'язок теми з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профілактика стрес-індукованих уражень органів» (№ держреєстрації 0113U002284, 2013-2015 рр.), «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді» (№ держреєстрації 0116U005232, 2016-2018 рр.).

Наукова новизна отриманих результатів і положень дисертації

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленної докторської дисертації слід вказати, що автором, на основі проведеного комплексного клінічного дослідження й аналізу механізмів формувань післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів хірургічного профілю після операції з використанням загальної анестезії запропоновані напрямки та схеми корекції післяопераційної когнітивної дисфункції.

Доповнено наукові дані про стан когнітивної функції на підставі результатів нейропсихологічного дослідження у пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання з використанням загальної анестезії.

Уперше автором, на підставі узагальненого нейропсихологічного тестування розраховано показник загального когнітивного дефіциту та доведено його діагностично – прогностичне значення. Автором визначено методологію аналізу даних про стан змін когнітивної функції, в порівнянні післяопераційного періоду з доопераційним станом, на основі яких здійснено диференційований підхід до інтенсивної нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції.

Уперше за результатами дослідження автором розроблені та теоретично обгрунтовані методи інтенсивної нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання з використанням загальної анестезії, що створило протокол терапії у даної категорії пацієнтів.

За результатами дослідження отримано 2 патенти України на винахід та 1 патент України на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів

Робота має чітку практичну направленість і повністю відповідає потребам і очікуванням клініки. Отримані дані дають можливість покращити діагностику та лікувальну тактику пацієнтів хірургічного профілю, яким виконується оперативне втручання з використанням загальної анестезії.

На основі проведеного дослідження розроблені розроблено та впроваджено в практику розрахунок показника загального когнітивного дефіциту (Патент на корисну модель № 89336, Україна, від 10.04.2014).

Автором розроблено рекомендації про включення нейропротекторного препарату до схеми стандартного ведення післяопераційного періоду (Патент на винахід № 113264 С2, Україна, заявл. 26.02.2016 , публ. 26.12.2016, Бюл. №24).

Розроблено та запропоновано новий спосіб поетапного лікування пацієнтів з післяопераційною когнітивною дисфункцією на підставі алгоритму інтенсивної нейропротекторної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції, в основу якого покладено підрахунок показника загального когнітивного дефіциту на різних етапах післяопераційного періоду у пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання з використанням загальної анестезії (Патент на винахід № 116750 Україна, заявл. 26.06.2017, публ. 25.04.2018, Бюл. №8).

За результатами дослідження опубліковано 1 інформаційний лист та внесення до реєстру нововведень. Розроблені лікувальні та профілактичні програми впроваджені в практичну медицину.

Розроблені на підставі результатів дисертаційного дослідження диференційно – діагностичний алгоритм корекції післяопераційної когнітивної дисфункції і відповідні до нього варіанти проведення протоколу післяопераційної інтенсивної терапії, впроваджено в практику відділень анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії провідних лікувальних закладів України на різних рівнях медичної допомоги: до клінічної практики КНП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені професора О.І. Мещанінова» ХМР, ДУ «Інститут загальної і невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», хірургічному відділенні № 2 Львівської обласної клінічної лікарні, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України», Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень дисертації

Дисертаційна робота виконана на достатньо великому клінічному матеріалі. Клінічний матеріал представлений обґрунтовано, теоретичні положення і практичні рекомендації в повній мірі аргументовані. Методики клініко-лабораторних, морфологічних та інструментальних досліджень сучасні. Отримані результати статистично оброблені з використанням стандартних математичних

програм та обчислювальної техніки, які дозволили провести аналіз отриманих даних.

Результати дослідження повноцінно представлені на провідних наукових форумах, як в межах України, так і за кордоном: на V-му Національному конгресі невропатологів, психіатрів та наркологів України, (16-17.03.2017р., м. Харків), Міжнародній конференції «Актуальні питання сучасної медицини», (30-31.03.2017р. м. Харків, ХНУ), науково – практичній конференції «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини», (14.04.2017р., ХНМУ, м. Харків), научно - практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання», (20.04.2017р., м. Харків, Інститут терапії), Міжнародній науково – практичній Інтернет конференції CIMES (2-3.06.2017р., м. Чернівці), Advances of science Proceedings of articles the international scientific conference, Czech Republic Karlovy Vary – Ukrain Kyiv (28.09.2018р), 11th international youth conference «Perspectives of science and education» (2.08.2019, New York), I international scientific and practical conference «Eurasian scientific congress » (27-28.01.2020, Barcelona, Spain), XI international conference of European Academy of sciences & research (18-21.12.2019, Bonn, Germany), 1 international scientific and practical conference (5-7.04. 2020, Stockholm).

За матеріалами дисертації опубліковано 40 наукова праць, з них 20 статей у фахових наукових виданнях, 7 в інших виданнях, 2 патенти України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 10 тез доповідей.

Оцінка змісту і оформлення дисертації

Структура дисертації виконана за загальними правилами у відповідності до вимог ДАК України, встановлених для докторських дисертацій. Робота викладена на 300 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, переліку робіт, що опубліковані за темою дисертації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована рисунками та

таблицями. Список літератури містить 201 джерело, з яких 102 – кирилицею, 99 – латиницею.

Анотація дисертації, як українською, так і англійською мовами, дозволяє швидко отримати повноцінну інформацію про актуальність роботи, її мету і завдання, застосовані методи дослідження, розподіл пацієнтів за групами, головні результати та висновки наукового дослідження.

Вступ дисертаційної роботи досить повно розкриває проблему та невирішені питання діагностики, механізмів розвитку, лікування пацієнтів хірургічного профілю, яким проводиться оперативне втручання з використанням загальної анестезії. Серед причин виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції у цих хворих є відсутність єдиних поглядів на тактику ведення, недостатнє визначення критеріїв дослідження. Післяопераційне погіршення або виникнення когнітивних порушень обумовлені відсутністю індивідуалізованого вибору методу терапії, без врахування індивідуальних особливостей стану когнітивної сфери. Все це призводить до збільшення випадків післяопераційної когнітивної дисфункції. Розробка індивідуального підходу до тактики, застосуванню індивідуального підходу повинно здійснюватися з урахуванням наявних у хворих порушень. В даному розділі дисертації автором чітко сформульовані актуальність і мета роботи, визначені завдання дослідження і обґрунтованість їх проведення, показані наукова новизна і практична значущість даного дослідження.

Огляд літератури за темою, що вивчається, досить широко представлений роботами вітчизняних та зарубіжних дослідників, достатньою мірою висвітлює актуальність і складність вирішення питання післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів хірургічного профілю. У першому - другому підрозділах автор ретельно відображає особливості поняття когнітивної функції, методам вивчення стану когнітивної функції на підставі нейропсихологічного тестування. Вплив хірургічної травми, операційного стресу та загальної анестезії на стан пацієнтів хірургічного профілю після оперативного втручання з використанням загальної анестезії та стан їх когнітивної функції відображені у третьому

підрозділі. Четвертий підрозділ присвячений ролі етіопатогенетичних факторів виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції. Сучасний стан вивчення напрямків корекції післяопераційної когнітивної дисфункції відображено у шостому підрозділі.

У другому розділі «Матеріали і методи» викладено докладну характеристику клінічного матеріалу. Глава складається з шістьох підрозділів, які відображають програму дослідження, характеристику контингенту пацієнтів, клініко-нозологічний розподіл та клініко-статистичні методи дослідження. Ретельно відображені деонтологічні, біоетичні та правові аспекти. Наведено структурно-логічні блоки дослідження.

В роботі представлені результати обстеження і лікування 256 пацієнтів хірургічного профілю. Пацієнти, вибрані для вивчення клініко-патогенетичних аспектів перебігу післяопераційної когнітивної дисфункції, були розподілені на 3 стратифіковані клінічні групи залежно від віку відповідно до класифікації ВООЗ: 1-ша група – пацієнти молодого віку (18-43 роки); 2-га група – пацієнти середнього віку (44-59 роки); 3-тя група – пацієнти похилого та старчого віку (60-80 роки). Для дослідження хворих використовувалися загальноклінічні, нейропсихологічні, розрахункові, інструментальні, статистичні методи дослідження.

Розділ 3 присвячений вивченню клініко-нейропсихологічної характеристики стану когнітивної функції у пацієнтів до операції. Даний розділ містить сім підрозділів. З першого по п'ятий підрозділ розглядаються зміни по кожному нейропсихологічному тесту у пацієнтів в залежності від віку. У шостому підрозділі – динаміка показника загального когнітивного дефіциту. У сьомому підрозділі – стан додаткових методів дослідження до операції обстежених пацієнтів.

Розділ 4 дисертації представлений клініко-нейропсихологічною характеристикою стану когнітивної функції після операції зі стандартною схемою ведення післяопераційного періоду обстежених пацієнтів. Даний розділ містить

сім підрозділів. З першого по п'ятий підрозділ розглядаються зміни по кожному нейропсихологічному тесту у пацієнтів в залежності від віку. У шостому підрозділі – динаміка показника загального когнітивного дефіциту. У сьомому підрозділі - стан додаткових методів дослідження після операції обстежених пацієнтів. Зокрема, висвітлено стан показників вуглеводного обміну та ступінь гіпоксії на підставі вивчення відповідного маркеру - 2,3 – дифосфогліцерату.

Результати корекції післяопераційної когнітивної дисфункції з включенням нейропротекторного препарату у схему ведення післяопераційного періоду у пацієнтів представлено у розділі 5, з відображенням динаміки результатів клініко-нейропсихологічного дослідження на різних етапах дослідження після операції, що складається з п'яти підрозділів по кожному нейропсихологічному тесту у пацієнтів в залежності від віку.

6 розділ містить обґрунтування індивідуалізованого вибору методу корекції післяопераційної когнітивної дисфункції. Автором запропоновані різні схеми лікування, на які є патенти.

Динаміка змін функціональний стан головного мозку за допомогою вивчення стану біоелектричної активності головного мозку по даним електроенцефалографії у обстежених пацієнтів до та після операції та в залежності від ведення післяопераційного періоду пацієнтів викладено у 7 розділі.

Розроблений, автором, пацієнт-орієнтовний підхід в клінічній діагностиці та алгоритмі ведення обстежених пацієнтів хірургічного профілю представлено у 8 розділі. А саме обґрунтовано багаторівневу систему діагностики та веденні пацієнтів вже до операції з використанням загальної анестезії для запобігання або зменшення змін когнітивної функції у пацієнтів, завдяки інтегрованому підходу, одночасному комплексному урахуванні змін для запобігання виникнення або погіршення післяопераційної когнітивної дисфункції. Отримані дані використані при розробці інформаційного листа профілактичної програми щодо виникнення ускладнень в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій в публікаціях

Висновки і практичні рекомендації обґрунтовані, викладені чітко, базуються на отриманих результатах, в повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи і її основні положення.

Автореферат дисертації відповідає змісту роботи і повністю відображає основні положення проведеного дослідження, перелік використаної літератури містить достатню кількість сучасних джерел як вітчизняних, так і зарубіжних авторів. Робота оформлена відповідно до вимог ДАК України.

Зауваження

У дисертаційній роботі зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, невдалі фразеологічні звороти, які не зменшують цінність роботи, а лише підкреслюють актуальність і складність розглянутої проблеми.

В порядку дискусії я хотів би задати питання:

1. Які головні біохімічні взаємозв'язки зі станом когнітивної функції отримані вами?
2. Чи проводили порівняння змін когнітивної функції у пацієнтів з різною хірургічною патологією?
3. Обґрунтуйте вибір ведення пацієнтів з післяопераційною когнітивною дисфункцією?
4. Який з досліджених Вами біохімічних показників більш обумовлює тактику ведення пацієнтів у післяопераційному періоді?
5. На підставі яких досліджуваних Вами механізмів було обрано препарати для корекції післяопераційної когнітивної дисфункції?

Висновок

Все вищевикладене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота Дубівської Світлани Станіславівни «Післяопераційна когнітивна дисфункція: механізми розвитку та інтенсивна терапія», що представлена на здобуття

наукового ступеня доктора медичних наук є закінченим науковим дослідженням, яке присвячене недостатньо вивченому та складному питанню післяопераційної когнітивної дисфункції. Автором отримані нові, обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну науково-практичну проблему створення стратегії індивідуалізованого підходу до діагностики, прогнозу та інтенсивної терапії післяопераційної когнітивної дисфункції на підставі розроблення диференційованого алгоритму ведення пацієнтів хірургічного профілю. Робота проведена на достатньому обсязі клінічних спостережень. Зроблені зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертації в цілому.

Дисертаційна робота Дубівської Світлани Станіславівни за темою “Післяопераційна когнітивна дисфункція: механізми розвитку та інтенсивна терапія” є самостійним закінченим науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, одержаними результатами, практичною значимістю та науковою новизною вона цілком відповідає вимогам п. 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету міністрів України №567 від 24.07.2013р. та №656 від 19.08.2015, що висувуються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

**Завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів Одеського національного
медичного університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор**



О.О. Тарабрін