

РЕЦЕНЗІЯ

професора Серебреннікової Оксани Анатоліївни, кандидата медичних наук, проректора ЗВО з науково-педагогічної та навчальної роботи ВНМУ ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Бондаря Романа Анатолійовича на тему: «Профілактика та корекція когнітивної дисфункції у хворих після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії»**, подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.057, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова №74 від 02 вересня 2022 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова №1 від 02 вересня 2022 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

Післяопераційна когнітивна дисфункція є досить поширеним (частота ~39,4%) і серйозним ускладненням отоларингологічних оперативних втручань, що виконуються в умовах інтраопераційної керованої артеріальної гіпотензії. Післяопераційна когнітивна дисфункція залишається частою патологією, яка може призводити не тільки до зменшення задоволеності пацієнтів лікуванням, але й до зниження довгострокової якості життя, збільшення термінів госпіталізації, ризику інших післяопераційних ускладнень і навіть смертності.

Наявність післяопераційної когнітивної дисфункції в ранньому післяопераційному періоді є фактором ризику виникнення стійких когнітивних порушень, тому велике значення має ризик виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції у людей середнього віку, після проведення планових оперативних втручань, що значно впливає на їх працездатність та якість життя в цілому.

Не зважаючи на те, що вивчення післяопераційної когнітивної дисфункції триває вже протягом більш ніж 150 років, багато питань з виникнення даного ускладнення, його патогенезу та лікування залишаються не вирішеними й до цього часу.

Тому не викликає жодного сумніву, що тема дисертаційної роботи Бондаря Романа Анатолійовича на тему: «Профілактика та корекція когнітивної дисфункції у хворих після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії» є надзвичайно актуальною, важливою для теоретичної та практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено якісно проведеним патентно-інформаційним пошуком за напрямком дисертаційного дослідження, чітким визначенням мети дисертації та конкретних завдань для її досягнення, використанням комплексу загальноклінічних, нейропсихологічних тестувань з використанням шкал для оцінки когнітивних функцій, проявів тривоги та депресії, біохімічних, імуноферментних, інструментальних методів дослідження, які були необхідні для виконання поставлених завдань і ретельним виконанням статистичної обробки отриманих результатів дослідження у ліцензованій програмі статистичного аналізу. В результаті були отримані достовірні результати як стосовно конкретних показників в групах дослідження, так і стосовно відмінностей за даними показниками між групами дослідження, які були детально узагальнені, аналітично проаналізовані та сконцентровано відображені в основних положеннях та висновках дисертації.

Результати проведеного дослідження були оприлюднені та обговорені на 4 науково-практичних конференціях та опубліковані у вигляді статей у рекомендованих фахових наукових виданнях України, іноземних наукових журналах та тез у матеріалах конференцій.

3. Новизна представлених проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Дисертантом уперше отримані дані щодо факту, що за відсутності профілактичної церебропротекції частота виникнення когнітивної дисфункції у отоларингологічних пацієнтів, які перенесли оперативне втручання в умовах загальної анестезії з керованою гіпотонією, на 7-й день після оперативного

втручання склала 39,4 %, у 18,2% ПОКД зберігалася протягом 3 місяців після операції.

Вперше доведено, що факторами ризику виникнення ПОКД у ранньому післяопераційному період є вік пацієнтів $\geq 55,5$ років, низький рівень освіти, наявність оперативних втручань в анамнезі, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії $\geq 86,5$ хвилин, підтримка глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом $\geq 50,5$. Факторами ризику виникнення пізніх ПОКД є лише вік пацієнтів $\geq 55,5$ років та рівень ІЛ-18 $\geq 43,35$ пг/мл у післяопераційному періоді.

Вперше проаналізовано вплив продуктів оксидативного стресу на стан когнітивних функцій у отоларингологічних хворих і показані їх можливі негативні наслідки на тлі оперативного втручання та загальної анестезії з керованою гіпотензією.

Встановлено, що оперативне втручання в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією супроводжується дисбалансом у системі прооксидантів та антиоксидантів та значною активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів.

Вперше доведено, що призначення препаратів етилметилгідроксипіридину сукцинату та/або холіну альфосцерату коригує ознаки ліпопероксидації білків та ліпідів, підвищує активність ензиму антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази.

Доведено, що включення препарату холіну альфосцерату та/або етилметилгідроксипіридину сукцинату до схеми періопераційної медикації дозволяє скоротити час пробудження та час перебування хворого на ШВЛ (екстубація пацієнта), зменшити частоту розвитку ранньої ПОКД у пацієнтів після оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією.

Таким чином, за сукупністю своїх критеріальних ознак дисертація відзначається широтою наукових напрацювань та глибиною тлумачень, які мають сучасний і новітній характер, вагоме теоретичне та практичне значення.

Результати досліджень, проведених дисертантом, повністю викладені в опублікованих працях.

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

Результати отримані на достатній кількості спостережень, основні методи дослідження, які використав автор є загальновідомими, загальновизнаними в науковій спільноті та відповідають усім вимогам щодо дослідницької практики. До даного дослідження було включено 127 отоларингологічних пацієнтів, які протягом 2017-2018 рр. перебували на лікуванні в КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР» і яким було виконане оперативне втручання в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії. Для вирішення завдань дослідження пацієнти були розділені на чотири групи в залежності від застосованого варіанту церебропротекції для профілактики ПОКД. До групи 1 увійшли 33 (19 чоловіків і 14 жінок) пацієнти середнім віком $37,85 \pm 14,8$ років, у яких профілактика ПОКД не проводилась. Група 2 включала 32 (20 чоловіків, 12 жінок) пацієнтів середнім віком $37,28 \pm 13,46$ років, яким періопераційно призначали етилметилгідроксипіридину сукцинат. Групу 3 склали 30 (19 чоловіків, 11 жінок) хворих середнім віком $45,3 \pm 14,98$ років, котрим періопераційно вводили холіну альфосцерат. Група 4 об'єднала 32 (16 чоловіків, 16 жінок) пацієнтів середнім віком $37,88 \pm 15,11$ років, яким призначали холіну альфосцерат та етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Всі оперативні втручання були проведені під інгаляційним ендотрахеальним севофлюрановим наркозом, комбінованим із тотальною міорелаксацією. Для досягнення керованої артеріальної гіпотонії під час операції використовували інфузію 0,5 % розчину урапідилу за допомогою інфузомату.

Методологія досліджень базувалася на оцінці загальносоматичного стану пацієнтів, системної гемодинаміки, глибини анестезії, ступеня інтраопераційної гіпотензії, оцінці показників оксидативного стресу. Нейрокогнітивна функція досліджувалась за допомогою наступних тестів: методика запам'ятовування 10 слів по А.Р. Лурія, тест Тулуз-П'єрона, тест на встановлення цифр та літер (Trial Making Test Part A та Part B), методика словесно-кольорової інтерференції Струпа. Дана

батарея тестів є достатньою і обгрунтованою, методологічно коректно використаною і проаналізованою.

Статистичну обробку даних проводили з використанням можливостей електронних таблиць “Excel” і пакету статистичної обробки інформації “SPSS 23,0”.

Усі наукові положення та висновки дисертації органічно витікають з отриманих результатів, які були належним чином узагальнені, проаналізовані та обговорені з використанням доцільних порівнянь та посилань на результати інших дослідників (загалом у роботі використано 278 джерела наукової літератури).

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

Метою дослідження, його науковим завданням була оптимізація анестезіологічного забезпечення отоларингологічних оперативних втручань шляхом профілактики та корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій, що спричинені загальною анестезією та керованою гіпотонією.

Дисертантом повністю і на високому рівні виконане поставлене завдання, як стосовно отриманого конкретного цифрового матеріалу досліджень, так і

розробки відповідних положень та висновків дисертації.

Дисертант показав високий науковий і методичний рівень виконання дисертаційного дослідження – опрацював публікації за даною тематикою, сумісно із науковим керівником визначив мету та завдання дослідження, їх структуру, оволодів загальноклінічним методом, методом нейропсихологічного тестування з використанням шкал для оцінки когнітивних функцій, проявів тривоги та депресії, біохімічним, імуноферментним та інструментальним методом, методом статистичного аналізу даних.

Дисертантом особисто написані усі основні розділи дисертаційного дослідження; аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків проведено з участю наукового керівника.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження полягає в поглибленні уявлення про фактори ризику розвитку ПОКД у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з керованою гіпотензією. Факторами ризику виникнення ПОКД у ранньому післяопераційному періоді є вік пацієнтів $\geq 55,5$ років, низький рівень освіти, наявність оперативних втручань в анамнезі, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії $\geq 86,5$ хвилин, підтримка глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом $\geq 45,5$. Факторами ризику виникнення пізніх ПОКД є лише вік пацієнтів $\geq 55,5$ років та рівень ІЛ-18 $\geq 43,35$ пг/мл у післяопераційному періоді. За наявності ПОКД виникає більш істотне зростання рівнів продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів (на 9,7% та 14,4%, $p < 0,01$) та зниження активності ензиму антиоксидантної ланки – супероксиддисмутази на 13,3% ($p < 0,05$), якщо порівняти з пацієнтами без ПОКД.

Практичне значення результатів дослідження полягає в можливості профілактики когнітивних дисфункцій після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії шляхом введення в схему періопераційної медикації цієї категорії пацієнтів нейропротекторного препарату, похідного екзогенного холіну – Холіну альфосцерат. З метою зменшення вираженості оксидативного стресу, спричиненого інтраопераційною керованою артеріальною гіпотензією, запропоновано комбінувати Холіну альфосцерат із антиоксидантним препаратом – Етилметилгідроксипіридину сукцинатом. Встановлено, що отоларингологічних пацієнтів віком $\geq 55,5$ років, із низьким рівнем освіти, наявністю оперативних втручань в анамнезі, тривалістю керованої інтраопераційної гіпотензії $\geq 86,5$ хвилин, глибиною інтраопераційної препарат-індукованої седації за BIS-індексом $\geq 50,5$ та післяопераційним рівнем ІЛ-18 $\geq 43,35$ пг/мл доцільно вважати групою ризику розвитку післяопераційних когнітивних дисфункцій у разі застосування гіпотензивної загальної анестезії. Задля профілактики виникнення післяопераційних когнітивних порушень доцільно здійснювати контроль за рівнем глибини інтраопераційної препарат-індукованої седації з підтриманням значень BIS-індексу в межах 40-50 та не перевищувати тривалість керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії $\geq 86,5$ хвилин.

За результатами проведених досліджень виконано впровадження у практичну діяльність комунального некомерційного підприємства «Вінницька центральна районна клінічна лікарня», комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», комунального некомерційного підприємства «Подільський регіональний центр онкології», комунального некомерційного підприємства «Хмельницька обласна лікарня», комунального некомерційного підприємства «Шаргородська міська лікарня» та у науково-педагогічний процес кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються до подальшого впровадження в навчальний процес та практичну роботу кафедр анестезіології, інтенсивної терапії та МНС закладів вищої освіти України; використання під час написання монографій та підручників з анестезіології та інтенсивної терапії; застосування в практичній діяльності лікарів та профільних медичних лікувальних та діагностичних закладів.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Ознак порушення академічної доброчесності у дисертаційній роботі та у наукових публікаціях Бондаря Романа Анатолійовича не встановлено. За результатами перевірки дисертації програмою «StrikePlagiarism.com» не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування або фальсифікації даних; рівень оригінальності тексту склав 85,1 %.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Вважаю, що дисертаційна робота Бондаря Романа Анатолійовича на тему: **«Профілактика та корекція когнітивної дисфункції у хворих після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії»**, що представлена на здобуття ступеня

доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові, науковообґрунтовані результати досліджень, які дозволили вирішити важливу, актуальну науково-практичну задачу для медицини - оптимізувати анестезіологічне забезпечення отоларингологічних оперативних втручань для профілактики та корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій, які спричинені загальною анестезією та керованою гіпотензією. Отримані результати, основні положення та висновки дисертації мають важливе теоретичне та вагоме практичне значення для медицини.

Таким чином, подана на здобуття ступеня доктора філософії дисертація за актуальністю, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю й вагомістю отриманих результатів та оформленням у повному обсязі відповідає вимогам згідно 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», а **Бондар Роман Анатолійович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

кандидат медичних наук, професор,
проректор ЗВО з науково-педагогічної
та навчальної роботи

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Оксана Серебреннікова