

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Чернія Володимира Ілліча, член-кор. НАМН України, головного наукового співробітника наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «ЦІТОЗ» ДУС на дисертаційну роботу Свіргун Марини Вікторівни на тему «Прогнозування та корекція когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією», що подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.151 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, яка створена відповідно до наказу ректора Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (№ 188 від 31 жовтня 2025 року) для 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 (ПОКД) є ускладненням хірургічних операцій, часто спостерігається після оперативного втручання під загальною анестезією, особливо у пацієнтів похилого віку. Близько 12 % пацієнтів старше від 65 років мали післяопераційну когнітивну дисфункцію через три місяці після операції. Це важливе питання в періопераційному догляді, оскільки великі операції у пацієнтів похилого віку стають все більш поширеними. Чинники, що підвищують ризик ПОКД, включають літній вік, раніше існуючі церебральні, серцево-судинні захворювання, низький рівень освіти, а також інтра- та післяопераційні ускладнення. ПОКД асоціюється зі зниженням якості життя, втратою функції та збільшенням смертності.

У патогенезі виникнення когнітивної дисфункції, в післяопераційному періоді, виділяються головні фактори анестезії: метаболічні, гемореологічні, гіпоксичні, токсичні. У зв'язку з цим серед дослідників все більше зростає інтерес до профілактичних заходів щодо розвитку ПОКД, в тому числі виявлення потенційно модифікуючих факторів ризику.

За даними експертної групи ВООЗ, в світі виконується велика кількість тотальних заміщень кульшового суглоба. З урахуванням кількості населення України, щорічно в нашій державі потребує ендопротезування 25 – 40 тисяч хворих та травмованих.

Відсутні публікації, присвячені стратифікації ризику розвитку ПОКД у пацієнтів ортопедичного профілю, залежно від вихідних рівнів артеріального тиску, маси тіла пацієнта, рівнів глікованого гемоглобіну, доопераційного прийому тих чи інших препаратів, тощо.

Розробка методу прогнозування ПОКД, які характеризуватимуть апріорну інформативність прогнозування у пацієнтів котрі готуються до ендопротезування суглобів, інших ортопедичних операцій, з урахуванням також таких вихідних параметрів, як вік, стать, застосування загальної анестезії в анамнезі, рівні біомаркерів, справді могла б зробити суттєвий прорив, не лише у комплексному розумінні такої мультимодальної патології, як ПОКД, але й суттєво вплинути на покращення анестезіологічного забезпечення складних ортопедичних операцій. Тому, дисертація **Свіргун Марини Вікторівни**, яка присвячена вирішенню цієї складної та важливої проблеми – розробці методів прогнозування, профілактики та корекції ПОКД у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, є актуальною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт (НДР), що виконувалась у Вінницькому національному медичному університеті (ВНМУ) імені М.І. Пирогова МОЗ України: «Діагностика, профілактика та лікування порушень когнітивних функцій у пацієнтів різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0121U110640). Дисертантка була співвиконавицею даної теми.

Дисертаційна робота Свірун Марини Вікторівни виконана на високому науковому та методичному рівні. Вибір теми дисертації обґрунтований аналізом сучасних наукових публікацій вітчизняних та зарубіжних авторів по

проблемі післяопераційної когнітивної дисфункції. Тема та виконані завдання дисертаційної роботи є актуальними для медицини, важливими у теоретичному та практичному плані. Методи клінічних, нейропсихологічних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних досліджень, що застосовані у процесі виконання дисертації, є сучасними, загальноновизнаними та інформативними.

Висновки дисертації відповідають її завданням та є підсумком виконаної наукової роботи.

Основні результати дисертаційного дослідження повністю представлені у чотирьох фахових наукових журналах України, з яких одна стаття опублікована у періодичному виданні, що індексується в міжнародній наукометричній базі Scopus. Крім того, опубліковано 8 тез доповідей на міжнародних конгресах та конференціях.

Отже, дисертаційна робота **Свіргун Марини Вікторівни** 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

У виконаній роботі вперше представлено комплексне нейропсихологічне, клініко-лабораторне та клініко-інструментальне дослідження щодо прогнозування та корекції ПОКД у пацієнтів, яким виконано ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Вперше, доведено причетність оксидативного стресу, запалення, нейроцитолізу, порушень ангіогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи до розвитку ранньої когнітивної дисфункції у осіб після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Вперше, було виявлено, що значущими біохімічними предикторами розвитку ранньої ПОКД були сироваткові рівні VEGF, NSE, BDNF та кортизолу, які увійшли до математичної моделі прогнозування ПОКД.

В роботі вперше продемонстрували вплив нейропротекторів на ПОКД у хворих, які перенесли ендопротезування кульшових суглобів під спінальною анестезією. Найбільша нейропротективна активність була зареєстрована у холіна альфосцерата, який за впливом на ангіогенез та нейротрофічний потенціал перевищував інші нейропротектори, за антиоксидантною активністю співставлявся з метилетилпіридинолу сукцинатом, а за впливом на нейроцитоліз, запалення та стрес співставлявся з цитиколіном.

Вперше проаналізовано і виявлено певну асоціацію негативної динаміки когнітивної функції з характером знеболювання, зокрема, з частішим застосуванням морфіну гідрохлориду для знеболювання.

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.

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

Результати дисертаційного дослідження ґрунтуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу, що охоплює репрезентативну кількість пацієнтів, які були об'єднані в однорідні за основними клінічними та демографічними характеристиками вибірки. Такий підхід забезпечив високу достовірність отриманих даних, статистичну значущість результатів та можливість об'єктивного порівняння ефективності застосованих методів знеболення. Проведене спостереження дозволило повною мірою досягти поставленої мети, вирішити завдання дослідження й отримати практично значущі висновки для подальшого вдосконалення періопераційного анестезіологічного забезпечення ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

У дисертаційній роботі були застосовані валідовані методи оцінки нейрокогнітивної функції: коротка шкала оцінки психічного статусу Mini-Mental State examination (MMSE), Монреальська когнітивна шкала (MoCA),

госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) та скорочений опитувальник якості життя ВОЗ (ВОЗКЖ-26). Також проводилась оцінка больових відчуттів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Дослідження показників оксидативного стресу, запалення, нейроцитолізу, порушень ангіогенезу та синаптогенезу в крові хворих (інтерлейкін - 6 (IL-6), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), фактор росту ендотелію судин людини (VEGF), нейронспецифічну енолазу (NSE), кортизол, загальний білок, малоновий діальдегід (МДА), карбонільні групи білків.

Такий підхід забезпечив виявлення найбільш значимих біохімічних предикторів розвитку ранньої ПОКД на тлі ендопротезування кульшового суглоба, комплексну оцінку ефективності аналгетичної терапії та дозволив об'єктивно зіставити клінічні й метаболічні зміни після використання нейропротекторів в післяопераційному періоді.

Основні положення та висновки дисертації логічно узгоджуються з отриманими результатами, є чіткими, аргументованими та науково обґрунтованими. Результати дослідження неодноразово обговорювалися на науково-практичних конференціях, що підтверджує їх актуальність і наукову достовірність.

Таким чином, наукова обґрунтованість отриманих результатів, основних положень і висновків, сформульованих у дисертаційній роботі, є переконливою та не викликає сумнівів.

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

Вважаю, що дисертант повністю й на належному науковому рівні досягнула поставленої мети дисертаційного дослідження та повністю виконала усі завдання, визначені в дисертаційній роботі.

Здобувачка продемонструвала високий рівень володіння методологією наукових досліджень, здійснила ґрунтовний інформаційний та патентний пошук, а також опанувала сучасні наукові підходи у вибраному напрямі. Це дозволило їй обґрунтувати актуальність теми дисертації, чітко визначити мету, завдання та логіку дослідження.

Ретельна обробка отриманих результатів засвідчує глибоку обізнаність здобувачки з методами статистичного аналізу та вміння коректно інтерпретувати отримані дані, що свідчить про її високий рівень наукової підготовки.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

У результаті проведеного дисертаційного дослідження здобувачкою було вдосконалено патогенез когнітивних розладів і визначення оптимального варіанту їх периопераційної профілактики і корекції.

Продемонстровано на скільки характер змін середнього балу за шкалою MMSE асоційований з варіантами фармакологічної підтримки у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Доведено переваги застосування нейротропних препаратів перед відсутністю будь - якої фармакологічної підтримки і застосуванням діазепаму.

Доведено, що включення в якості фармакологічної підтримки нейротропних препаратів призводить до суттєвого зменшення кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції на момент виписки. До методів запобігання розвитку ПОКД можуть бути призначення нейропротекторів, таких як цитиколін, холіну альфосцерат та метилетилпіридинолу сукцинат, та переглянути методику використання знеболюючих та седативних препаратів, особливо, таких як морфіну гідрохлорид та діазепам на період госпіталізації. При застосуванні холіну альфосцерату у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба не було зафіксовано жодного випадку порушень когнітивної функції.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація викладена на 225 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел, з них 41 – кирилицею та 252 – латиницею. Робота ілюстрована 20 рисунками та 41 таблицями. На початку дисертації наведений “Перелік

умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

У **«Вступі»** дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні завдання дослідження, представлена характеристика об'єкту та предмету дослідження.

Огляд літератури побудований на аналізі істотної кількості сучасних джерел інформації і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре володіння методами аналізу та синтезу наукової інформації, яка присвячена вивченню етіопатогенезу післяопераційної когнітивної дисфункції у травматологічних хворих, пошуку універсальних маркерів, впливу методів інтраопераційного та післяопераційного знеболення, препаратів для седації на розвиток ПОКД у хворих ортопедичного профілю. Вплив модифікуючих факторів ризику розвитку ПОКД при ендопротезуванні суглобів.

У другому розділі **«Матеріали та методи дослідження»** дисертант на першому етапі зробила ретроспективний аналіз 555 історії хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ендопротезування кульшового суглоба як часткового (полюсного) так і повного (тотальної) заміни компонентів тазостегнового суглоба з використанням як цементного так і безцементного типу фіксації компонентів протезу в суглобі у відділенні травматології за період з 2017 по 2018 роки. На другому етапі вона подає загальну характеристику досліджуваних груп, детально описує дизайн проведеного дослідження та принципи розподілу пацієнтів на 3 досліджувальні групи за рахунок отримання церебропротекторів, котрі застосовувалися з профілактичною метою післяопераційної когнітивної дисфункції. Наведено повну інформацію щодо клініко-демографічних показників пацієнтів, зазначено критерії включення та виключення з дослідження.

Окрему увагу приділено опису використаних методів — як нейропсихологічних (тестування когнітивних функцій), інструментальних, так і лабораторних, що забезпечили комплексну оцінку функціонального

стану пацієнтів у передопераційному, інтраопераційному та післяопераційному періодах. Дисертант також докладно висвітлює застосовані статистичні підходи до обробки отриманих результатів, обґрунтовуючи вибір методів аналізу відповідно до поставлених наукових завдань.

У **розділі 3** проведено аналіз динаміки когнітивної функції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Досліджена динаміка когнітивної функції, оціненої за шкалою MMSE, на 4, 7 добу та за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. При аналізі динаміки змін когнітивної функції за допомогою двох незалежних інструментів таких як MoCA і MMSE, доведено щільний кореляційний зв'язок між результатами їх оцінки. Даний результат свідчить про те, що обрані методики, їх результати та стратифікація пацієнтів з групами з та без когнітивного зниження є релевантними.

В **розділі 4** досліджена роль біохімічних чинників у прогнозуванні розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Оцінена динаміка змін сироваткових рівнів малонового діальдегіду (МДА), карбонільних груп протеїнів (КГП), прозапального інтерлейкіну IL-6, фактору росту ендотелію судин VEGF, маркеру нейроцитолізу NSE, мозкового нейротрофічного фактору BDNF та кортизолу у пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Проведен кореляційний аналіз між станом когнітивних функцій (бал за шкалою MMSE) та сироватковим рівнем вказаних біохімічних параметрів.

В **розділі 5** доведено «вплив різних комбінацій нейропротекторів на біохімічні параметри сироватки крові у хворих, які перенесли ендопротезування кульшових суглобів під спінальною анестезією. Застосування холіну альфосцерата та метилетилпіридинолу сукцината в найбільшій мірі попереджували гіперактивацію стрес-реалізуючої системи. Найменшу антистресорну дію було виявлено у цитиколіну. Використання холіну альфосцерату показало найбільшу здатність нормалізувати процеси

синаптопластичності та синаптогенезу, застосування цитиколіну поступалося холіну альфосцерату.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених ним досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у 5 **висновках** та 4 **практичних рекомендаціях**.

Список використаних джерел оформлено згідно з вимогами до оформлення дисертації Міністерства освіти і науки України з використанням APA style (American Psychological Association).

Завершено рукопис **додатками**, які містять перелік наукових публікацій автора за темою дисертації, скан копії актів впровадження результатів дисертаційної роботи в практичну діяльність медичних закладів.

Таким чином, аналіз дисертації загалом та її окремих розділів свідчить про те, що представлена на відгук дисертаційна робота Свіргун Марини Вікторівни є завершеним оригінальним дослідженням, яке за своєю структурою та змістом повністю відповідає вимогам МОН України щодо оформлення дисертаційних робіт.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання в практичній роботі, насамперед, лікарів-анестезіологів та інтенсивної терапії, а також, ортопедів та травматологів. Також отримані результати можна використовувати до подальшого впровадження в навчальний процес, лекційні курси та практичну роботу кафедр анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, ортопедії та травматології закладів вищої освіти України.

Результати досліджень використовуються у лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрах анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, травматології та ортопедії Вінницького

національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також впроваджені у практичну діяльність: КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня М.І. Пирогова ВОР”, м. Вінниця; Медичний центр “Інномед – центр ендохірургії”, м. Вінниця; КНП “Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги”, м. Вінниця; Університетська лікарня Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

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

Варто зазначити, що дисертаційна робота написана грамотною українською мовою з незначними поодинокими орфографічними та стилістичними помилками. У списку використаної літератури є поодинокі джерела, які старше 10 років.

Принципових зауважень щодо роботи немає, але хотілося б отримати від дисертанта відповідь на деякі запитання:

1. Згідно вікової класифікації ВООЗ у проведені дослідження ввійшли пацієнти 3 вікових груп: 1 – пацієнти середнього (від 44 до 59 років) – 18 (15,0 %), 2 – похилого (від 60 до 74 років) – 42 (35,0 %) і 3 – старечого віку (від 75 до 89 років) – 60 (50,0 %). Але дизайн дослідження передбачав розподіл пацієнтів у передопераційному періоді на 3 групи за рахунок отримання церебропротекторів, котрі застосовувалися з профілактичною метою післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД), та ще контрольну групу і групу діазепама. Тобто 5 груп. Якій вік був у кожній досліджувальній групі?
2. Чому Ви в інтраопераційному періоді з метою знеболення не використовували комбінацію парацетамолу 1000 мг, в/в, крапельно та декскетопрофену 50 мг?
3. Як Ви в роботі використали рівень освіти пацієнтів?
4. Питання що до типів фіксації компонентів протезу (цементний і без цементний) - в групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї спостерігали тенденцію до збільшення

випадків з застосуванням безцементного і зменшення – цементного типу фіксації компонентів протезу кульшового суглоба. Як Ви це оцінюєте?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Дисертація Свіргун Марини Вікторівни на тему: «Прогнозування та корекція когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією», була піддана перевірці антиплагіатною програмою «StrikePlagiarism.com». Встановлено, що текст дисертації є оригінальним – рівень оригінальності становить – 88,61 %, ознак плагіату, самоплагіату, фальсифікування, фабрикування даних не встановлено.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

В цілому необхідно зазначити, що дисертаційна робота Свіргун Марини Вікторівни на тему: «Прогнозування та корекція когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією» є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково-обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, а саме розробка методів прогнозування, профілактики та корекції ПОКД у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

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 результатів роботи у періодичних наукових виданнях, структурою та оформленням представлена дисертація Свіргун Марини Вікторівни на тему: «Прогнозування та корекція когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією» відповідає 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 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. №

341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а її автор 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 «Центр інноваційних технологій
охорони здоров'я» Державного управління справами,
доктор медичних наук, професор,
член-кор. НАМН України

Володимир Черній