

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
МАНЬКОВСЬКОГО Дмитра Станіславовича, завідувача відділенням
кардіоневрології ДНП “Інститут серця МОЗ України”, член групи експертів
МОЗ України за напрямком “Неврологічна та нейрохірургічна допомога”,
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.

На сьогоднішній день у світі реєструється невпинне зростання захворюваності на деменцію та інші незворотні когнітивні порушення. Така негативна тенденція та відсутність ефективних методів їх лікування та профілактики робить дослідження з пошуку факторів ризику розвитку когнітивного дефіциту актуальними для всіх сфер медицини. Дисертаційне дослідження за темою "Прогнозування та корекція когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією" є однією із напрямків такого пошуку, що покликаний визначити ці фактори серед пацієнтів, які піддані ортопедичним хірургічним втручанням. Подібні дослідження дозволяють вдосконалити методи прогнозування, діагностики та корекції когнітивної дисфункції у таких пацієнтів, зменшити ризик розвитку деменції. Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) характеризується значною поширеністю, в тому числі і серед пацієнтів які отримують хірургічне втручання з приводу заміни кульшового суглобу.

Найчастіше ПОКД діагностують в осіб похилого та старечого віку (60-90 років), серед яких травматизм опорно-рухового апарату набуває епідемічного характеру, одним з методів вирішення якого є ендопротезування кульшового суглоба саме під спінальною анестезією. Наведені факти, а також різноманітність клінічних проявів і тяжкості перебігу ПОКД зумовлюють необхідність розроблення стратегій науково обґрунтованих підходів до її патогенетичного лікування, що ґрунтується на вивченні різних аспектів патогенезу.

Актуальність проблеми прогнозування та корекції ПОКД та її наслідків пов'язана з високими показниками інвалідизації таких пацієнтів і як наслідок, зі значними економічними втратами. Сучасна медицина має великий асортимент лікарських засобів для лікування та запобігання когнітивної дисфункції, але не всі препарати мають доведену ефективність. Тому, пошук і розроблення нових високоефективних, безпечних засобів фармакологічного захисту мозку, що відрізняються політропністю ефектів, спрямованих на одночасну корекцію різних ланок патогенезу ПОКД є одним із пріоритетних напрямів розвитку фундаментальної та клінічної медицини. Нині на фармацевтичному ринку України є чимало препаратів із нейропротекторними властивостями, що можуть мати потенційну ефективність у профілактики розвитку ПОКД. Отже, дослідження методів прогнозування та корекції ПОКД у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією має велике значення для розвитку практичної медицини і може суттєво покращити якість життя хворих після операції на опорно-руховому апараті. Це дослідження відкриває нові горизонти в прогнозуванні та лікуванні ПОКД, сприяє розробці ефективних терапевтичних стратегій та може привести до значного прогресу в медицині. Тому, дисертаційне дослідження Свіргун Марини Вікторівни беззаперечно є актуальним та важливим для таких галузей як анестезіологія, інтенсивна терапія, травматологія та ортопедія, як в теоретичному, так і в практичному сенсі.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Науковий рівень дисертаційного дослідження достатньо високий. Дисертанткою проведено ретроспективний аналіз 555 історій хвороб, а також проспективне обстеження 120 хворих, яким під спінальною анестезією проведена заміна кульшового суглобу. Пацієнтам проводилось високоінформативні дослідження загальноклінічних показників, а також специфічних маркерів запалення та нейрональної трофіки (вміст інтерлейкіну-6, мозкового нейротрофічного фактору, фактору росту ендотелію судин людини, нейроспецифічної енолази). Для дослідження когнітивної функції використовувались стандартизовані шкали, такі як Монреальська когнітивна шкала (MoCA) та Коротка шкала ментального статусу (MMSE), а для оцінки емоційних порушень була використана госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS). Результати дослідження були піддані ґрунтовній обробці методами статистичного моделювання та математичної статистики у ліцензійному програмному забезпеченні. На належному рівні виконані узагальнення та аналіз отриманих результатів. Висновки дисертації відповідають її завданням та є логічним стислим підсумком усієї виконаної роботи. Дисертація загалом виконана на високому науковому та методологічному рівні, відповідному вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Наукові та практичні здобутки роботи опубліковані у фахових журналах України, а також матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій. Усі публікації пройшли необхідні етапи експертних оцінок.

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

Отримані результати представленого наукового дослідження відзначаються науковою новизною. Дисертанткою вперше було проведено аналіз когнітивних змін в перед- та постопераційному періоді у пацієнтів, яким проводилось хірургічне втручання з приводу заміни кульшового суглобу під

спінальною анестезією, на фоні застосування препаратів з потенційним нейропротекторним ефектом (метилпіридинолу сукцинат, цитіколін та холіну альфосцерат) в порівнянні з групою контролю та групою пацієнтів, що отримували діазепам в якості анксиолітика.

Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 12 наукових працях, що включають 4 статті у фахових наукових журналах, з яких одна індексується в міжнародній базі даних Scopus. Також до матеріалів входять 8 публікацій у вигляді тез, опублікованих в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

В опублікованих працях дисертанткою повністю викладені отримані результати та висвітлені основні положення дисертації.

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

Під час аналізу методів прогнозування та корекції когнітивної дисфункції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією дисертантка опрацювала і піддала аналізу достатню кількість джерел вітчизняної та закордонної наукової літератури. Результати досліджень базуються на достатній кількості клінічних спостережень, з використанням завдань та методів досліджень, які відповідають поставленій меті дослідження. Отримані результати досліджень піддані ретельній статистичній обробці та статистичному моделюванню, їх достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації аргументовані, відображають результати дослідження і в повній мірі відповідають завданням дослідження. Отримані результати й основні положення дисертації викладені і обговорені у наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій. Загалом наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків, сформульованих у дисертації не викликає сумніву.

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

Здобувачка показала високий рівень володіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки до проведення дисертаційного дослідження (проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, його мети та завдань, обрання необхідних методів дослідження тощо), так і безпосередньо у процесі виконання наукової роботи – володіння методиками дослідження, а також виконання статистичної обробки отриманих результатів, здатність до їх узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовка та оформлення публікацій у наукових журналах. Вважаю, що здобувачкою повністю на належному високому рівні досягнута мета дисертаційного дослідження та повністю виконані завдання, які поставлені у дисертаційній роботі. На основі вищевикладеного вважаю, що автор оволоділа методологією наукової діяльності в обсязі, достатньому для присудження ступеня доктора філософії.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Зібрані під час дослідження дані розширюють знання про етіопатогенез виникнення когнітивних порушень пацієнтів у післяопераційному періоді, а саме після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Доведено, що включення в якості фармакологічної підтримки нейротропних препаратів призводить до зменшення кількості випадків з негативною динамікою когнітивної функції на момент виписки.

Отримані дані можуть запобігти розвитку тяжкості ступеня розвитку патології, вираженому прогресуванню симптомів та необхідності терапевтичного втручання.

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 ендокхірургії”, м. Вінниця; КНП “Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги”, м. Вінниця; Університетська лікарня Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація Свіргун Марини Вікторівни викладена українською мовою, побудована за класичною схемою і оформлена згідно існуючих вимог. Дисертація представлена українською мовою на 225 сторінках і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, з яких 41 викладені кирилицею і 252 – латиницею, а також трьох додатків. Дисертація ілюстрована 20 рисунками та 41 таблицею. Анотація дисертації викладена українською мовою та англійською мовою ідентично. В анотації відображені основні результати дослідження з коротким підсумком та ключові слова. Вказані публікації з основними результатами дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відображають наукові результати дисертації.

У **Вступі** розкрито актуальність теми дисертації, чітко сформульовано мету і завдання дослідження. Досить повно відображено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів дослідження. Автор зазначає відомості щодо особистого внеску, апробації результатів дисертації, публікацій.

У розділі **1** дисертації, що займає 26 сторінок, представлено результати аналізу сучасної наукової літератури за темою дослідження. Розділ складається з чотирьох підрозділів, де розглядаються сучасні уявлення про когнітивні

порушення та вплив модифікуючих факторів ризику розвитку ПОКД при ендопротезуванні суглобів (цукровий діабет, артеріальна гіпо- та гіпертензія). Розглядається вплив методів інтраопераційного (загальна та регіонарна анестезія) та післяопераційного знеболення, препаратів для седації на розвиток ПОКД у хворих ортопедичного профілю.

Розділ завершується висновком автора про необхідність розробки методу прогнозування ПОКД, за допомогою, наприклад, рівнянь лінійної регресії (з визначенням коефіцієнтів детермінації для критичних величин окремих критеріїв та їх комбінацій, 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. Результати цього розділу відображені у тезах міжнародних науково-практичних конференцій.

Розділ 2, що розгортається на 14 сторінках і поділений на три ключові підрозділи, присвячений детальному опису методів і підходів, використаних у дослідженні. Перший підрозділ фокусується на структурі ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ендопротезування кульшового суглоба у відділенні травматології за період з 2017 по 2018 роки і визначенні дослідницьких груп. У цьому контексті зазначено, що дослідження відповідає етичним стандартам Гельсінської декларації та нормативам Конвенції Ради Європи, а також рекомендаціям ВООЗ і законодавству України, як підтверджено комітетом біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Другий підрозділ розглядає клінічні аспекти дослідження, включаючи участь пацієнтів і особливості клінічного дизайну. Третій підрозділ детально описує лабораторні методи, і статистичні методи, використані для аналізу результатів.

У розділі 3 дисертації, що займає 66 сторінок і включає шість підрозділів, надано результати клінічного дослідження. Перший підрозділ детально описує динаміку когнітивної функції, оціненої за шкалою MMSE, на 4, 7 добу та за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Всі дані представлені у вигляді 4 рисунків і 3 таблиць. У другому підрозділі розглядається динаміка когнітивних порушень на 4 добу після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників. Всі дані представлені у вигляді 3 рисунків і 6 таблиць. У третьому підрозділі розглядається динаміка когнітивних порушень на 7 добу після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників. Всі дані представлені у вигляді 3 рисунків і 6 таблиць. У четвертому підрозділі розглядається динаміка когнітивних порушень за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від деяких характеристик пацієнтів та клініко-інструментальних показників. Всі дані представлені у вигляді 3 рисунків і 6 таблиць. У п'ятому підрозділі наведені дані аналізу динаміки стану когнітивної функції на 4, 7 добу і за добу до виписки в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією залежно від варіанту фармакологічної підтримки. Всі дані представлені у вигляді 6 таблиць. В шостому підрозділі представлені асоціації між станом когнітивної функції, визначеним за шкалою MMSE і MoCA за добу до виписки, та різними клінічними і інструментальними показниками в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією (результати рангової кореляції Спірмена). Всі дані представлені у вигляді 2 таблиць.

Результати клінічного аналізу знайшли відображення у двох статтях, опублікованих у фахових наукових журналах України, один з яких входить до міжнародної наукометричної бази Scopus та в трьох тезах міжнародних науково-практичних конференцій.

4-ий розділ, що охоплює 11 сторінок і включає 2 таблиці і 7 рисунків, присвячений оцінці біохімічних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба. У розділі представлені три підрозділи, що описують результати патобіохімічних порушень у прогнозуванні розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. В даному розділі оцінили динаміку 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, провели кореляційний аналіз між станом когнітивних функцій (бал за шкалою MMSE) та сироватковим рівнем вказаних біохімічних параметрів та провели множинний лінійний регресійний аналіз для виявлення найбільш значимих біохімічних факторів розвитку ранньої ПОКД у даної групи пацієнтів. Результати були представлені в одній статті у фаховому науковому журналі України.

У **5-му** розділі, що налічує 12 сторінок і містить 7 таблиць, проаналізовані результати впливу нейропротекторів на біохімічні параметри сироватки крові хворих, які перенесли ендопротезування кульшових суглобів під спінальною анестезією. Розділ складається з двох підрозділів: один присвячений оцінці впливу нейропротекторів на динаміку показників оксидативного стресу та запалення в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, а інший – впливу нейропротекторів на динаміку показників васкулогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, нейроцитолізу та стресу в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. Результати були відображені в одній публікації у фаховому науковому журналі.

6-ий розділ, що має 18 сторінок, присвячений ретельному узагальненню та аналізу отриманих результатів дослідження. Автор проводить аналітичне

порівняння отриманих даних з результатами інших дослідників у подібному напрямку, посилаючись на відповідні джерела наукової літератури. У підсумку відзначається, що до методів запобігання розвитку ПОКД можуть бути призначення нейропротекторів, таких як цитиколін, холіну альфосцерат та метилетилпіридинолу сукцинат, але більшої уваги заслуговує, холіну альфосцерат, та переглянути методику використання знеболюючих препаратів після оперативного втручання, особливо, використання морфіну гідрохлорид замінивши, до прикладу, на епідуральну аналгезію, яка могла б надати можливість повного уникнення з призначень пацієнту внутрішньом'язового введення морфіну гідрохлориду та не використовувати діазепам на період госпіталізації. Ці результати підтверджені клініко-лабораторними методами обстеження. Узагальнюючий **висновок** і п'ятьма окремими висновками дисертації відображають основні результати роботи та відповідають меті і завданням дослідження.

Додатки містять наукові праці, акти впровадженнь результатів у навчальний процес і практичну діяльність, а також анкету пацієнта. Таким чином, дисертація Свіргун Марини Вікторівни за своїм змістом відповідає існуючим вимогам і в цілому є завершеною науковою працею.

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.

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

У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виявлено лише одиночні орфографічні помилки, які не є принциповими і не впливають на загальний високий науково-методичний рівень, теоретичне та практичне значення, новизну, основні положення та висновки дисертаційного дослідження.

Для дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

- Цереброваскулярні захворювання є другою за частотою причиною виникнення когнітивних порушень у людей похилого віку. Яку саму цереброваскулярну патологію мали пацієнти (це перенесені мозкові інсульти, це хвороби дрібних судин, тощо, яких хворих було більше і чи була важкість когнітивних порушень протипоказом до оперативного втручання)?
- Як Ви можете пояснити зростання частки пацієнтів з депресивними симптомами, що були діагностовані перед випискою, серед групи пацієнтів із негативною динамікою когнітивних функцій?
- Які рекомендації були надані пацієнтам, що були виписані із стаціонару з показниками когнітивних порушень різного ступеня?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Свіргун Марини Вікторівни не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень, що могли поставити під сумнів самостійність виконання здобувачкою даного наукового дослідження. Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним засобом «StrikePlagiarism» виявили ступінь оригінальності роботи 88,61 %. Порушень правил дисертантом академічної доброчесності не виявлено. Робота є оригінальною і самостійною.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

За актуальністю, обсягом та змістом проведених досліджень, достовірністю та науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, висвітленню 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:

**д.мед.н., професор,
завідувач відділенням кардіоневрології
ДНП “Інститут серця МОЗ України”,
член групи експертів МОЗ України
за напрямком “Неврологічна та
нейрохірургічна допомога”**

Дмитро МАНЬКОВСЬКИЙ

