

ВІДГУК

офіційного опонента, професорки, завідувачки кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України **Гриб Вікторії Анатоліївни** на дисертаційну роботу **«Діагностика та прогностичне значення захворювання мілких судин мозку в гострому періоді мозкового інсульту»**, подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.092, що утворена згідно з наказом в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова №163 від 27 жовтня 2023р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту **БАРТЮКА РОМАНА СЕРГІЙОВИЧА** на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Цереброваскулярні захворювання належать до найбільш розповсюджених неінфекційних хвороб і найчастіших захворювань нервової системи, найпоширенішою хронічною формою яких є захворювання мілких (дрібних) судин мозку (ЗМСМ). Поширеність даної патології значно зростає після 50 років і є наслідком багатьох соматичних захворювань і зворотно впливає на їх перебіг. Особливо важливо враховувати роль ЗМСМ у випадку інсульту, що, по-перших, може бути причиною гострої судинної патології, так і впливати як на перебіг, так і на наслідки катастрофи мозку. При ішемічному інсульті, який займає значиму питому вагу серед всіх гострих інсультів, єдиним методом ефективного лікування у «вікні терапевтичних можливостей» є тромболітична терапія (ТЛТ) та/або тромбекстракція, наслідки якого будуть залежати і від наявної хронічної хвороби мозку – ЗМСМ, розуміння чого сприятиме ретельному відбору пацієнтів та зниженню ризиків можливих наслідків ТЛТ, зокрема геморагічної трансформації.

ЗМСМ можна вважати маркером підвищеної сприйнятливості тканини мозку до ішемії та інших ушкоджень. Крім того, комбінація ЗМСМ і коморбідного захворювання мозку може знищити мікроструктуру тканини білої речовини та порушити мережеву архітектуру мозку, таким чином,

сповільнюючи відновлення мозку після інсульту. Більше того, ЗМСМ може вплинути на функціональний результат, порушуючи функціонування моторних і когнітивних нейромереж, важливих для навчання та нейрореабілітації. Насьогодні є докази того, що загальний тягар ЗМСМ самостійно сприяє прогресуючому когнітивному погіршенню, деменції та порушенням ходи/рівноваги після перенесеного інсульту. Пов'язана з ЗМСМ когнітивна/виконавча дисфункція може погіршити не лише рухове навчання, але й активну участь у реабілітації та дотримання рекомендацій щодо лікування, що призводить до поганого функціонального відновлення.

Обраний здобувачем науковий напрямок є актуальним і перспективним для сучасної неврології, адже ж до останнього часу проблемі підвищення якості діагностики та покращення прогнозу перебігу інсульту та його наслідків на основі аналізу клініко-нейровізуалізаційних даних коморбідного ЗМСМ в гострому періоді приділялося недостатньо уваги.

2. ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Науковий рівень дисертаційної роботи є достатньо високим. Чітко сформульована мета дослідження та завдання, висновки відображають основні результати та наукові положення роботи. Дисертація виконана згідно плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб «Клініко-епідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України», номер держреєстрації 0196U004916.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, в тому числі 6 статей, з яких 5 надруковано у спеціалізованих фахових виданнях України (одна з них оглядова) та 1 - у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз; 3 тези з'їздів, конгресів та конференцій (з яких 1 - на міжнародному рівні). Всі основні положення дисертаційної роботи знайшли

достатнє висвітлення у наявних публікаціях. За кількістю публікацій та їх рівнем дисертаційна робота відповідає чинним вимогам.

3. НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Наукова новизна дисертації включає в себе вплив ЗМСМ на перебіг інсульту та його віддалені наслідки: встановлено негативні ефекти ЗМСМ на швидкість наростання ушкодження мозкової речовини при виникненні інсульту в період до проведення ТЛТ. Вперше досліджено довгострокові (до 5-ти років) наслідки інсульту за наявності ЗМСМ, а також його окремих компонентів.

Вперше отримано дані щодо поширеності ЗМСМ у хворих з гострим мозковим інсультом в українській популяції населення на прикладі Подільського регіону за даними як МРТ, так і СКТ.

Встановлено, що динаміка відновлення рівня свідомості, неврологічного дефіциту, повсякденної активності та ступеню інвалідизації (за даними ШКГ, NIHSS, mRS) у хворих із ЗМСМ була достовірно гіршою. Досліджено узгодженість даних МРТ та СКТ щодо виявлення ознак ЗМСМ.

Підтверджено, що в госпітальному періоді інсульту хворі із ознаками ЗМСМ характеризувались підвищеною варіабельністю АТ, що зумовлено зміною механізмів церебральної авторегуляції внаслідок наявності лакунарних уражень мозкової речовини та лейкоараіозу (ЛА), яке в свою чергу призводить до підвищення вірогідності формування нових лакун та ЛА, що зумовлено зменшеною належною перфузією мозкової речовини.

Виявлено, що рівень стенозу екстракраніальних артерій асоціюється із ступенем важкості ЗМСМ.

Встановлено вищий рівень фібриногену, креатиніну та сечовини у хворих із ЗМСМ у гострому періоді інсульту, що негативно впливає на результати ТЛТ.

Продемонстровано, що швидкість формування вогнища ушкодження мозкової тканини за шкалою ASPECTS, як і ступінь тяжкості набряку були вищими в групі ЗМСМ; кількість негативних наслідків ТЛТ через геморагічну трансформацію виявилась достовірно вищою у групі ЗМСМ. При оцінці смертності та наслідків інсульту у довготривалій перспективі (від 90-ї доби до 5-ти років) у випадку проведення ТЛТ, не виявлено достовірного впливу ЗМСМ та окремих його ознак. Проте у багатофакторному аналізі виживаності до 5-ти років всіх досліджуваних виявлено вплив ЗМСМ і окремих його складових (ступінь тяжкості ЛА та його форма, лакуни, розширені периваскулярні простори) на смертність пацієнтів.

Вперше показано динаміку відновлення втрачених функцій у довготривалій перспективі: позитивна динаміка відмічалася в проміжку до року, далі – знижувалася і через 5-ть років після інсульту ступінь інвалідизації за mRS та рівень повсякденної активності за ВІ у хворих з ЗМСМ не відрізнялись від рівня на момент виписки на відміну від позитивної динаміки у групі порівняння (у пацієнтів без нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ).

В опублікованих працях за темою наукової роботи повністю висвітлено зміст дисертації, наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

4. НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Представлена Бартюком Романом Сергійовичем робота відповідає основним принципам щодо проведення наукового дослідження. Мета та завдання роботи чітко сформульовані автором, дизайн дослідження створено за стандартами доказової медицини, базується на достатній кількості матеріалу. У дослідженні прийняли участь 294 хворих з гострим мозковим

інсультом на тлі ЗМСМ, в тому числі 185, яким виконано ТЛТ. В структурі гострої судинної патології мозку переважав ішемічний інсульт (93%).

Обрані методи дослідження є високоінформативними та адекватними поставленим завданням. Отримані результати є достатньо обґрунтованими. В роботі використані сучасні статистичні методи з проведення дисперсійного, кореляційного та регресійного аналізу. Висновки цілком відповідають поставленим науковим завданням та підтверджуються достатнім за глибиною аналізом первинного масиву даних. Основні наукові положення логічно викладені та витікають з відповідних розділів роботи. Практичні рекомендації мають достатню доказовість та достатній рівень впровадження у роботу профільних відділень.

5. РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Рівень виконання поставленого наукового завдання є високим. Здобувачем особисто проведений набір хворих, клінічний огляд, набір усіх необхідних клініко-неврологічних, інструментальних та лабораторних даних, а також статистичний аналіз результатів. Самостійно написані усі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Здобувач демонструє вільне володіння матеріалом та методологією наукової діяльності. Зокрема, при формуванні вибірки хворих визначені критерії включення та виключення, кінцеві точки спостереження чітко окреслені, а дослідження виконане з дотриманням сучасних біоетичних вимог. Глибина катамнестичного контролю дозволяє вважати одержані результати валідними, доказовість наукових положень не викликає сумніву.

6. ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дисертаційної роботи доповнюють важливі відомості про вплив ЗМСМ на перебіг гострого інсульту, зокрема про високий ризик ускладнень при проведенні ТЛТ, а також про перебіг відновного постінсультного періоду в довготривалій перспективі (5-ти річне спостереження).

Практичне значення полягає у вдосконаленні діагностики ЗМСМ як за даними МРТ, так і СКТ: показано високу ступінь відповідності між МРТ та СКТ-даними у виявленні ключових ознак ЗМСМ, тому СКТ можна вважати допустимою альтернативою, проте для більш деталізованого аналізу та виявлення доклінічних, початкових змін краще керуватись результатами МРТ.

Отримані дані сприятимуть коректному відбору хворих щодо менеджменту пацієнтів з мозковим інсультом, а також прогнозуванню його наслідків, в тому числі наслідків тромболітичної терапії у вигляді геморагічної трансформації. Встановлений нейровізуалізаційний патерн дозволить диференціювати різні типи ЗМСМ, зокрема гіпертензивний артеріосклероз та бета-амілоїдну ангіопатію, що є ключовим у виборі терапевтичних підходів, які кардинально відрізняються, та дозволить уникнути небажаних ускладнень лікування.

Проведений детальний нейровізуалізаційний аналіз дозволить відбирати пацієнтів з вираженим варіантом ЗМСМ та акцентуватися на засобах терапії.

Виявлені інструментальні та біохімічні маркери предикторів ЗМСМ сприятимуть пошуку інших супутніх системних захворювань та їх інтенсивному лікуванню, що протектуватиме прогресуванню хвороби.

7. ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертація викладена на 231 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 53 таблицями та 13 рисунками (не враховуючи додатків). Складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу, присвяченому аналізу та узагальненню результатів

дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку 223 літературних джерел (з них 1 кирилицею та 222 латиницею).

У ВСТУПІ згідно чинних вимог викладено всі кваліфікаційні положення дисертації.

РОЗДІЛ I, огляд літератури «Захворювання мілких судин мозку: сучасні погляди на етіологію, патогенез, клінічні та нейровізуалізаційні особливості хвороби та її вплив на перебіг та прогноз мозкового інсульту (огляд літератури)» викладено на 16 сторінках. Він демонструє добру обізнаність здобувача з фаховою літературою і складається з шести підрозділів. Детально розглядаються історичні аспекти формування концепції захворювання мілких судин головного мозку. Наведено сучасні дані щодо етіології, класифікації та патогенезу ЗМСМ, приділено увагу нейровізуалізаційним особливостям діагностики захворювання мілких судин мозку, опису клінічних проявів, його неврологічній та психіатричній маніфестації. Автором розкриваються питання впливу ЗМСМ на наслідки інсульту, чому власне і присвячена робота, визначаються контroversійні аспекти та стан проблеми на сьогодні. Окремо аналізуються терапевтичні опції ЗМСМ.

У РОЗДІЛІ 2 наведено опис матеріалів та методів дослідження, зокрема надана загальна характеристика контингенту хворих. Дослідження проводилося в спеціалізованому неврологічному відділенні для хворих з порушенням мозкового кровообігу (інсультне) інтенсивної терапії № 22 Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.І. Ющенко, де автор працював за сумісництвом практичним лікарем. Набір пацієнтів здійснювався в період 2016 – 2019 рр. Далі у режимі телефонного інтерв'ю пацієнти знаходились під обсервацією до кінця 2021 року. Окреслено клініко-демографічні характеристики досліджуваної групи хворих, яка склала 294 особи.

Представлені клініко-неврологічні методи дослідження, що включали оцінку рівня свідомості за шкалою ком Глазго, тяжкості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, ступеню інвалідизації - за mRS, рівня

повсякденної активності - за ВІ, рівня когнітивних функцій - за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу MMSE; інструментальні методи дослідження (МРТ, СКТ, УЗД-дуплексне сканування судин ший); біохімічні методи дослідження та методи статистичного аналізу.

РОЗДІЛ 3 присвячений аналізу поширеності ЗМСМ у хворих з гострим інсультом. Так, за шкалою Fazekas, біля 97% хворих мали ознаки лейкоараіозу, 35 % з яких - ступінь 3. Встановлено, що біля 40% хворих за даними МРТ мали лакуни. Цікаво, що 31% хворих з гострим інсультом мали ознаки недавно перенесених лакунарних інсультів. Розширені периваскулярні простори фіксувались практично в усіх хворих, а за останніми даними, як стверджує автор, це може бути маркером дебюту ЗМСМ. Показана поширеність різних типів атрофії: глобальної кортикальної атрофії, підкіркової та гіпокампальної атрофії, атрофії передклинку. Загалом, до 70% хворих з гострим мозковим інсультом мали нейровізуалізаційні ознаки тієї чи іншої атрофії мозкової речовини.

Порівнюються можливості МРТ та СКТ у виявленні ознак ЗМСМ. Встановлено вкрай високу відповідність між основними його маркерами: наявності лакун, кількості лакун, ступеню тяжкості ЛА, форми ЛА, ступеню тяжкості ЗМСМ, внутрішньої атрофії. Ступінь узгодженості даних МРТ та СКТ склав > 90%.

РОЗДІЛ 4 присвячено клінічним особливостям перебігу гострого періоду інсульту у хворих з наявними ознаками ЗМСМ. Встановлено вплив ЗМСМ на швидкість ішемізації мозкової тканини перед проведенням ТЛТ, а також, що тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS при поступленні та розмір інсультного вогнища достовірно більші у групі ЗМСМ. Динаміка госпітального періоду таких хворих характеризується достовірно гіршими показниками відновлення.

Показана роль ЗМСМ у варіабельності артеріального тиску у гострому періоді інсульту, а також вплив стенозу брахіоцефальних артерій на перебіг ЗМСМ. Значний інтерес представляє аналіз біохімічних змін у гострому

періоді інсульту при ЗМСМ: встановлено, що рівень фібриногену та креатиніну, а також рівень NIHSS впливають на розвиток симптоматичної геморагічної трансформації при проведенні ТЛТ.

У РОЗДІЛІ 6 розглядається вплив наявних ознак ЗМСМ на наслідки інсульту у середньостроковій перспективі з аналізом виживаності до 5-ти років. Розділ складається з трьох підрозділів, в яких зокрема розглядається предиктори функціональних результатів та виживання. Встановлено достовірний незалежний вплив ЗМСМ на виживаність пацієнтів після інсульту. У багатофакторному аналізі виживаності достовірні значення були виявлені для 3-го ступеня тяжкості ЛА, його неправильної форми, наявності лакун, розширення периваскулярних просторів на рівні базальних ядер.

Дисертантом презентована динаміка ступеня відновлення після інсульту у пацієнтів з ЗМСМ та без даного захворювання.

Досить тривалий період спостереження, до 5-ти років, свідчить про наполегливість дисертанта у досягненні наукової мети, достовірність та переконливість отриманих результатів.

В РОЗДІЛІ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» викладені власні розмірковування щодо отриманих даних та можливих причинно-наслідкових зв'язків між показниками дослідження та процесами, проведено співставлення отриманих даних роботи із результатами інших дослідників, що представлено в сучасних наукових джерелах та сформульовано основні наукові положення дисертації.

У семи ВИСНОВКАХ дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати.

Практичні рекомендації витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і вже пройшли достатню клінічну апробацію.

8. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Результати дисертації Бартюка Р.С. мають цінні практичні напрацювання щодо покращення діагностики ЗМСМ у гострому періоді мозкового інсульту, диференціації різних підтипів ЗМСМ. На основі аналізу нейровізуалізаційних даних можливо призначення терапії, в тому числі когнітивної дисфункції, та превентивних стратегій. У хворих з ЗМСМ необхідно ретельно моніторувати та корегувати виявлені предиктори неблагоприємних наслідків інсульту у госпітальному періоді (в тому числі наслідків ТЛТ), таких як підвищена варіабельність артеріального тиску, стеноз екстракраніальних судин, рівні фібриногену та креатиніну.

Отримані результати можуть бути використані у відділеннях церебраваскулярної патології, інсультних, а також у реабілітаційних відділеннях, навчально-методичних матеріалах кафедр неврологічного, кардіологічного профілю та сімейної медицини.

9. ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

Дисертаційна робота за змістом і оформленням відповідає чинним вимогам. Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Бартюк Р.С., слід відмітити деякі зауваження:

- Бажано було би замість «мілки судини» використовувати назву «дрібні судини».

- Вказано, що швидкість наростання ішемічної пенумбри (ішемізації мозкової тканини) визначалася за шкалою ASPECTS. Таким чином визначають ступінь структурних змін, але не пенумбру. Ймовірно, автор мав на увазі, що можна припустити розмір пенумбри за показником шкали, оскільки є публікації (Bal et al, 2023; Voletì et al, 2021), в яких зазначено результати помірного кореляційного зв'язку між даними перфузійної КТ та результатами шкали ASPECTS.

- При аналізі літератури здобувач недостатньо уваги приділив роботам вітчизняних авторів.

- В роботі наявні технічні та орфографічні помилки.

Але в цілому дисертаційна робота виконана на достатньо високому рівні, а наявні недоліки не впливають на її наукову цінність.

Оцінюючи позитивно представлену дисертаційну роботу, необхідно зазначити про відсутність принципових зауважень.

У рамках дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Які ймовірні механізми зниження можливостей нейропластичності мозку та неонейрогенезу у хворих на ЗМСМ?

2. Чим обумовлений вибір едаравону та церебралізину у комплексній терапії хворих на гострий ішемічний інсульт з ЗМСМ?

3. Чи є підстави вважати наявність ЗМСМ відносним протипоказом до ЗМСМ?

4. Чи мали місце серед хворих з коморбідною патологією випадки цереброкардіального синдрому в госпітальному періоді?

10. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

Перевірка дисертації програмним засобом «Strikeplagiarism» не виявила ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Наукові досягнення є власним напрацюванням автора. Рівень оригінальності становить більше 99%.

11. ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертація Бартюка Романа Сергійовича «Діагностика та прогностичне значення захворювання мілких судин мозку в гострому періоді мозкового інсульту», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, яка полягає у покращенні діагностики патології мілких судин мозку та вивчення її прогностичного значення у довгострокових перспективах є актуальною,

відповідає всім чинним вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Бартюк Роман Сергійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент: завідувачка
кафедри неврології та нейрохірургії
Івано-Франківського національного
медичного університету, доктор
медичних наук, професор

Вікторія ГРИБ