

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Шкробот Світлани Іванівни на дисертаційну роботу Бартюка Романа Сергійовича «Діагностика та прогностичне значення захворювання мілких судин мозку в гострому періоді мозкового інсульту», подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» з залузі знань 22 «Охорона здоров'я».

### **Ступінь актуальності обраної теми.**

Серед цереброваскулярних захворювань мозковий інсульт відноситься до найважчих форм. Щорічно у світі трапляється близько 17 млн інсультів, 87 % з яких є ішемічними.

В Україні захворюваність на інсульт складає 140 тисяч на рік. Близько 6,5 млн людей, в світі щорічно помирає внаслідок цієї недуги. Інсульт є першою за значимістю причиною інвалідності. «Німі» інсульти внаслідок захворювання мілких судин головного мозку (ЗМСМ) в 10 разів частіше, аніж «симптоматичні інсульти». За даними науковців наявність саме «Німих» вогнищ ішемії удвічі збільшує ризик «симптоматичного інсульту». ЗМСМ є причиною близько 24-26 % усіх ішемічних інсультів.

Є цілий ряд факторів, які безпосередньо впливають на перебіг інсульту, його тяжкість і наслідки. Одним з них є коморбідне захворювання мілких судин, оскільки наявність зливних перивентрикулярних вогнищ при лакунарному інсульті асоціюється з підвищеними ризиками судинної смерті, хоча роль коморбідного ЗМСМ в перебігу гострого мозкового інсульту залишається недостатньо вивченою. В літературних джерелах є значна кількість робіт, присвячених ефективності тромболітичної терапії (ТЛТ), як єдиного згідно доказової медицини методу лікування інсульту та його наслідків. Проте, є лише поодинокі дослідження, в яких би вивчалась

проблема впливу коморбідності ЗМСМ при інсульті, у тому числі наслідків ТЛТ при цій патології. Не достатньо з'ясованими є клінічні особливості перебігу гострого періоду інсульту у хворих з ознаками захворювання мілких судин. Потребують уточнення вплив ЗМСМ на перебіг госпітального періоду та наслідки інсульту і прогноз залежно від типу лікування. Саме цій проблемі і присвячена робота Бартюка Романа Сергійовича. Враховуючи все зазначене, дисертаційна робота Бартюка Р.С., яка присвячена підвищенню якості діагностики та покращенню прогнозу перебігу інсульту та його наслідків на основі клініко-нейровізуалізаційних даних коморбідного захворювання мілких судин є актуальною та перспективною в сучасній неврології.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.**

Робота 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.

#### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувана.**

У дисертації, присвяченій удосконаленню діагностики ЗМСМ та прогнозування перебігу гострого інсульту, повністю розкриті завдання та мета дослідження. Показаний вплив ЗМСМ та його ознак на безпосередні та віддалені наслідки інсульту у перспективі до 5-ти років, що робить отримані дані досить цінними у теоретичному та практичному плані. Отримані результати проаналізовані з використанням сучасних, високоінформативних методів. Проведений глибокий аналіз нейровізуалізаційних особливостей ЗМСМ та їх асоціації із безпосередніми та віддаленими наслідками мозкового інсульту. Автором роботи встановлені предиктори неблагоприємних наслідків інсульту та тромболітичної терапії

як у госпітальному періоді, так і протягом 5-ти років спостереження. Дисертаційна робота виконана на високому науковому та методологічному рівні. Висновки та практичні рекомендації узагальнюють отримані результати та мають високу наукову цінність.

Публікації дисертанта розкривають зміст дисертації у повному обсязі, висвітлюють проблему прогностичного впливу ЗМСМ на наслідки інсульту, присвячені аналізу тромболітичної терапії, а також аналізу структурних нейровізуалізаційних змін мозку, впливу біохімічних показників, коморбідних патологій та їх асоціацій із ЗМСМ. Публікації дисертанта повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

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

У науковій роботі Бартюка Р.С. автором отримано нові дані щодо поширеності ЗМСМ в Українській популяції у хворих, що перенесли мозковий інсульт. Так, поширеність лейкоараіозу та розширених периваскулярних просторів виявилась вкрай високою, майже в усіх хворих. Безсимптомні лакунарні ураження головного мозку відмічались у третини хворих, а мозкова атрофія теж була досить поширеною - до 70 % хворих. Лакуни при нейровізуалізації виявляли у 40 % хворих. Отримані дані свідчать про високу поширеність ознак ЗМСМ та необхідність більш ретельної його діагностики, оскільки дана коморбідна патологія має серйозний негативний вплив на перебіг гострого мозкового інсульту та, відповідно, на його наслідки.

Представлені діагностичні підходи ЗМСМ на основі нейровізуалізаційного аналізу дозволяють більш чітко віддиференціювати різні підтипи ЗМСМ.

У роботі чітко доведений негативний вплив ЗМСМ на наслідки

інсульту у госпітальному періоді та у віддаленій перспективі до 5-ти років. Особливо тяжкі наслідки, що впливають на виживаність, відмічені для наявності лакун та поєднанні їх з тяжким ступенем лейкоараіозу. До того ж, його форма теж має суттєве прогностичне значення та може відображати більш тяжкі підтипи ЗМСМ. Досить тривалий період спостереження робить отримані дані щодо виживаності та наслідків інсульту такими, що заслуговують на увагу.

Представлені дані щодо позитивного впливу антидепресантів на наслідки та виживаність після інсульту. Також встановлені взаємозалежності ЗМСМ із показниками варіабельності АТ, стенозу екстракраніальних судин, рядом біохімічних змін та коморбідних патологій розкривають можливості до оптимізації діагностичної та лікувальної тактики.

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

Рівень виконання поставленого наукового завдання є високим, здобувачем продемонстрований належний рівень оволодіння усіма необхідними методами, включаючи детальну оцінку нейровізуалізаційних даних пацієнтів, що відповідають сучасним міжнародним стандартам, клініко-неврологічну оцінку за загальноприйнятими шкалами (шкала ком Глазго, шкала інсульту національного інституту США, ступінь інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна, рівень повсякденної активності за індексом Бартер, рівень когнітивних функцій за шкалою MMSE). Відповідно меті і завданням розроблений дизайн дослідження. Згідно дизайну було обстежено достатню кількість хворих - 294 особи, проведена статистична обробка даних з використанням сучасних методів статистики, таких як багатofакторний аналіз виживаності, регресійний аналіз та ін. За результатами роботи сформовані граматні висновки та практичні рекомендації, що є свідченням виконання поставленого

наукового завдання у повному обсязі.

### **Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів.**

Провівши оцінку найважливіших здобутків дисертаційного дослідження, варто відмітити наступні результати, які мають вагому наукову новизну.

Вперше отримано дані щодо поширеності ЗМСМ у хворих з гострим мозковим інсультом в Українській популяції населення за даними як МРТ так і СКТ. Встановлено, що динаміка відновлення неврологічних функцій у госпітальному періоді (за даними ШКГ, NIHSS, mRS) у хворих із ЗМСМ була достовірно гіршою, що свідчить про знижені можливості мозку та його відновних механізмів справлятися з такою мозковою катастрофою, як інсульт. До того ж, досліджено узгодженість даних МРТ та СКТ щодо виявлення ознак ЗМСМ та встановлено достатньо високий їх рівень.

Отримано нові дані та доповнено існуючі щодо впливу ЗМСМ на безпосередні та віддалені наслідки мозкового інсульту. Встановлено вплив ЗМСМ на швидкість наростання ішемічної пенумбри при проведенні ТЛТ. Вперше досліджено довгострокові (до 5 років) наслідки інсульту за наявності ЗМСМ.

Вперше показано динаміку відновлення втрачених функцій у довготривалій перспективі (до 5-ти років).

У багатофакторному аналізі виживаності до 5-ти років виявлено асоціації, не лише наявності ЗМСМ, але і окремих його складових (ступінь тяжкості лейкоареозу та його форма, лакуни, розширені периваскулярні простори).

Підтверджено, що артеріальний тиск та його варіабельність асоціюються із ознаками ЗМСМ, в особливості з лейкоареозом та розширенням перивентрикулярних просторів на рівні базальних ядер. Зв'язок між ними може розглядатись як двосторонній: підвищена варіабельність АТ збільшує вірогідність формування лакун та ЛА, і,

навпаки, наявність лакунарних уражень мозкової речовини та ЛА змінює механізми церебральної авторегуляції, зумовлюючи більший розмах та варіабельність артеріального тиску, що забезпечує потреби належної перфузії мозкової речовини.

Виявлено асоціацію ступеня стенозу екстракраніальних судин із ЗМСМ. Встановлено взаємозв'язки між рівнем фібриногену, креатиніну та сечовини із ЗМСМ, а також із результатами ТЛТ в гострому періоді інсульту.

Показано, що лакуни, лейкоареоз, розширені периваскулярні простори можуть розвиватися незалежно, мати спільне підґрунтя, або ж сприяти формуванню один одного.

Продемонстровано, що швидкість наростання ішемічної пенумбри за шкалою ASPECTS, як і ступінь тяжкості набряку, у терапевтичному вікні ТЛТ були вищими у групі ЗМСМ.

Доведена вкрай висока відповідність основних нейровізуалізаційних ознак між МРТ та СКТ дозволяє керуватись ними майже в однаковій мірі при діагностиці та лікуванні ЗМСМ, проте для більш деталізованого аналізу МРТ має перевагу.

#### **Теоретичне значення результатів дослідження.**

У дисертації отримані дані, які полягають у поглибленні розуміння впливу ЗМСМ на перебіг гострого мозкового інсульту у госпітальному періоді, а також його впливу на віддалені наслідки (до 5 років).

Дисетантом встановлені додаткові важливі прогностичні чинники гострого мозкового інсульту, асоційованого з захворюванням мілких судин.

#### **Практичне значення результатів дослідження.**

Робота є важливою та корисною і в практичному плані отримані результати дозволять краще стратифікувати хворих щодо вибору тактики лікування пацієнтів з мозковим інсультом, а також прогнозувати безпосередні та віддалені його наслідки, в тому числі тромболітичної

терапії. Встановлені комбінації нейровізуалізаційних патернів дадуть змогу диференціювати різні типи ЗМСМ, як гіпертензивний артеріосклероз та бета-амілоїдна ангіопатія, що є ключовим у виборі терапевтичних підходів, які кардинально відрізняються, та допоможуть уникнути небажаних ускладнень лікування.

Проведений детальний нейровізуалізаційний аналіз дозволить відбирати пацієнтів з більш “злоякісними” формами ЗМСМ та акцентувати увагу на засобах їх профілактики та лікування.

Виявлені фактори ризику ускладнень тромболітичної терапії разом із ЗМСМ дозволять зменшити кількість небажаних наслідків ТЛТ, зокрема геморагічної трансформації.

Виявлені лабораторні кофактори ЗМСМ підвищують можливість діагностики інших супутніх системних захворювань, які мають значення у його розвитку, що дасть змогу забезпечити більш правильну тактику прогресування хвороби у перспективі.

Встановлені достовірні значення ролі варіабельності АТ та стенозу екстракраніальних судин сприятимуть підвищенню значення їх моніторингу та корекції, що дозволить вплинути на неминуче прогресування хвороби.

Доведена вкрай висока відповідність основних нейровізуалізаційних ознак між МРТ та СКТ дозволяє керуватись ними майже в однаковій мірі при діагностиці та лікуванні ЗМСМ, проте для більш деталізованого аналізу МРТ має перевагу.

Отримані наукові та практичні результати використовуються у практичній роботі інсультного відділення Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. О.І. Ющенко та Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Результати роботи впроваджені у педагогічний процес на кафедрі нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

### **Особистий внесок здобувача.**

Здобувачем особисто проведений набір хворих, клінічний огляд, набір усіх необхідних клініко-неврологічних, інструментальних та лабораторних даних з детальним нейровізуалізаційним аналізом. Автором особисто проведений статистичний аналіз даних з інтерпретацією результатів. Самостійно написані усі розділи дисертації, сформульовані аналіз та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Метою роботи було підвищення якості діагностики та покращення прогнозу перебігу інсульту та його наслідків на основі аналізу клініко-нейровізуалізаційних даних коморбідного ЗМСМ в гострому періоді.

Чітко сформульовані завдання, які відповідають меті; об'єкт та предмет дослідження.

Дисертантом застосовані сучасні високоінформативні методи дослідження, які є адекватними щодо поставлених завдань. Методами дослідження є клініко-неврологічні, клініко-епідеміологічний, клініко-неврологічний з використанням оціночних шкал (ШКГ, NIHSS, mRS, BI, MMSE), інструментальний (магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія головного мозку, ультразвукове дуплексне сканування судин шиї, вимірювання параметрів АТ та його варіабельності), лабораторний, математичний (статистичний аналіз даних).

Дисертаційна робота базується на власній концепції з логічним дизайном, що ґрунтується на засаді доказової медицини. Робота виконана на високому сучасному науково-методичному рівні. Достовірність і обґрунтованість результатів наукових положень і висновків забезпечена шляхом багатфакторного обстеження значної когорти – 294 хворих з формування окремих дослідних груп (зокрема групи із 185 хворих, яким проводилась ТЛТ).



Робота ілюстрована 53 таблицями та 13 рисунками.

Всі наукові положення, висновки, сформульовані в дисертації базуються на результатах, які були отримані у процесі виконання роботи, є достатньо обґрунтованими, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають теоретичне і практичне значення. Слід підкреслити, що висновки та практичні рекомендації мають об'єктивний характер, адекватні, логічні, базуються на грамотній інтерпретації клінічних та інструментальних даних дослідження. В роботі відсутнє порушення академічної доброчесності.

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на численних конференціях, конгресах всеукраїнського та міжнародного рівнів.

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 надрукована у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз; 3 тези з'їздів, конгресів та конференцій (з яких 1 на міжнародному рівні).

#### **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, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку 223 літературних джерел (з них 1 кирилицею та 222 латиницею). Ілюстративний матеріал є переконливим та інформативним.

У вступі дисертант повно і чітко доводить актуальність обраної теми, здобувач окреслює наукові положення, які потребують вивчення та уточнення. Обґрунтовано мету та завдання роботи, методично вірно

означені об'єкт та предмет дослідження, його методи, викладено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Конкретно зазначений особистий внесок дисертанта та вказані дані щодо апробації результатів роботи, публікації та структура та обсяг дисертації.

**Розділ 1. «Захворювання мілких судин мозку. Сучасні погляди на етіологію, патогенез, клінічні та нейровізуалізаційні особливості хвороби та її вплив на перебіг та прогноз мозкового інсульту»** містить 5 підрозділів, в яких висвітлено аспекти формування концепції захворювання мілких судин мозку, етіопатогенез та класифікацію ЗМСМ, особливості нейровізуалізаційної діагностики, клінічна картина та вплив ЗМСМ на наслідки інсульту. Дисертант чітко резюмував ті сторони проблеми, які залишаються недостатньо вивченими та потребують уточнення. Огляд літератури написаний грамотно, підкреслює широку обізнаність автора щодо всіх аспектів проблеми захворюваності мілких судин мозку.

**Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження»** має 4 підрозділи. В перших двох здобувач описує дизайн дослідження, визначає критерії відбору пацієнтів, детально описує клініко-анамнестичні, клініко-неврологічні методи дослідження із вказанням використаних шкал (Глазго, NIHSS, Ренкіна, шкали Бертел для оцінки повсякденної активності хворого, шкали MMSE для оцінки когнітивного функціонування. В підрозділі 3 описується методологія нейровізуалізаційного аналізу СКТ та МРТ даних. Автором враховувались основні характеристики інсультного вогнища, преінсультних змін, ознаки ЗМСМ згідно міжнародних критеріїв «STRIVE», морфологічні показники головного мозку. У підрозділі 4 вказуються статистичні методи, що використовувались в роботі, вони є сучасними і високоінформативними

**Розділ 3 “Поширеність ознак захворювання мілких судин мозку у хворих з гострим інсультом”** складається із 3 підрозділів. У першому представлені дані щодо поширеності ознак ЗМСМ в українській популяції інсультних хворих. До того ж, порівнюються дані на основі МРТ та СКТ досліджень. Автором встановлено, що поширеність ЗМСМ у хворих з гострим мозковим інсультом досить висока, і становила до 73 %. І це при тому, що його фіксували за наявності лейкореозу 3 ступеню тяжкості, та/або за наявності хоча б однієї лакуни чи розширених периваскулярних просторів 3 – 4 ступеню тяжкості. Окремо поширеність ознак ЗМСМ у досліджуваній когорті хворих з гострим мозковим інсультом була наступною: лейкоараіоз - до 97 % хворих, наявність лакун - до 40 %, недавніх лакунарних інсультів - 31 %, розширених периваскулярних просторів - майже в усіх хворих, мозкової атрофії - до 70 % хворих.

Підрозділ 2 “Можливість виявлення ознак ЗМСМ при первинній спіральній комп'ютерній томографії та достовірність діагностики у порівнянні з магнітно-резонансною томографією” висвітлює дані порівняння можливостей МРТ-СКТ діагностики ознак ЗМСМ використовуючи каппа-статистику та тест МакНемара. Автор приходить до висновку, що можливості СКТ у порівнянні з МРТ у виявленні маркерів ЗМСМ характеризувались вкрай високою відповідністю, окрім початкових їх проявів, де варто надавати перевагу МРТ.

Підрозділ 3 “Взаємозв'язок ознак захворювання мілких судин мозку між собою та лікворними просторами” розкриває численні взаємозв'язки ознак ЗМСМ між собою, а також змінами лікворних просторів та кортикальних індексів. Автор вказує, що це може свідчити про те, що вони можуть розвиватися незалежно, мати спільне підґрунтя, або ж сприяти формуванню один одного.

**Розділ 4 “Клінічні особливості перебігу гострого періоду інсульту у хворих з наявними ознаками захворювання мілких судин мозку”**

складається із 6 підрозділів. У першому дисертант вивчає вплив ЗМСМ на наслідки мозкового інсульту у госпітальному періоді та приходять до висновку, що динаміка відновлення рівня свідомості за шкалою ком Глазго, неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, повсякденної активності за індексом Бартел та ступеню інвалідизації за шкалою mRS у хворих із ЗМСМ була достовірно гіршою, що свідчить про знижені можливості мозку та його ургентних відновних механізмів справлятися з мозковою катастрофою у формі інсульту.

У другому підрозділі автор встановив, що швидкість наростання ішемічної пенумбри та ішемізації мозкової тканини за шкалою ASPECTS та PcASPECTS, як і ступінь тяжкості набряку мозку у терапевтичному вікні були вищими у групі ЗМСМ. Проте при оцінці смертності та наслідків інсульту у середньостроковій перспективі (від 90-ї доби до 5 років) у випадку проведення ТЛТ не було виявлено достовірного впливу ЗМСМ та окремих його ознак.

У третьому підрозділі дисертантом доведено, що тромболітична терапія у групі ЗМСМ частіше призводила до негативного результату безпосередньо після процедури (зазвичай з причини симптоматичної геморагічної трансформації - 10,8 % проти 1,8 %), а пропорція позитивного результату ТЛТ була меншою (52,7 % проти 83,8 %). Проте у довготривалій перспективі різниця нівелювалась. Пацієнти із ЗМСМ частіше потребували стабілізації АТ перед ТЛТ (37,8 % проти 23,4 %,  $p = 0,035$ ). Показано, що ЗМСМ, бал за NIHSS, підвищений рівень фібриногену та креатиніну асоціюються із неблагоприятним результатом тромболітичної терапії, тому це можна використовувати в якості предиктора геморагічної трансформації після неї.

У четвертому підрозділі автор демонструє, що хворі із ознаками ЗМСМ характеризувались підвищеною варіабельністю АТ та приходять до висновку, що зміни характеристик артеріального тиску відіграють ключову

роль у формуванні ЗМСМ, особливо лейкоараіозу та розширених периваскулярних просторів на рівні базальних ядер, що може бути патогномонічною комбінацією гіпертензивного артеріосклерозу. Проте лакуни та мозкова атрофія мають більш ширше поле причин розвитку, пов'язане не тільки з параметрами артеріального тиску.

У 5 підрозділі здобувачем описано, що лейкоараіоз, ступінь тяжкості глобальної кортикальної атрофії та загальної атрофії асоціювався зі стенозом екстракраніальних судин. Зроблено припущення щодо патогенезу такого зв'язку.

У 6 підрозділі вивчаються взаємозв'язки ряду біохімічних параметрів та ЗМСМ. Встановлюється, що хворі із ЗМСМ мають вищі рівні фібриногену, креатиніну, сечовини та вищу супутню коморбідність, що може вказувати на багаточисленні та системні фактори ризику розвитку хвороби мілких судин мозку.

**Розділ 5 “Вплив наявних ознак ЗМСМ на наслідки інсульту у середньостроковій перспективі з аналізом виживаності до 5 років”** містить цікаві дані, що ілюструються кривими виживаності Каплан-Мейєра до 5-ти років. У багатофакторному аналізі виживаності виявлено асоціації як наявності ЗМСМ, так і окремих його складових, таких як ступінь тяжкості лейкоареозу, неправильної його форми, наявність лакун, розширених периваскулярних просторів, мозкової атрофії та смертності пацієнтів. При чому для більшості показників достовірна різниця у виживаності спостерігалась уже з 90-го дня.

Динаміка відновлення виявилась не лінійною для групи ЗМСМ: на кінець періоду спостереження ступінь інвалідизації за mRS та рівень повсякденної активності за індексом Бартел не відрізнялись від рівня на момент виписки, на відміну від позитивної динаміки у групі порівняння, що свідчить про зниження можливостей нейропластичності мозку та неонейрогенезу у хворих із ЗМСМ, що підтверджується, за словами автора,

і більш розповсюдженою атрофією гіпокампу – зоною неонейрогенезу у пацієнтів з ознаками ЗМСМ). У дослідженні показано, що призначення антидепресантів благоприємно впливає на виживаність наслідки хворих після інсульту. Як зазначає автор, механізми, за допомогою яких антидепресанти покращують відновлення після інсульту, є багатовекторними, але доведено, що цей процес включає посилення церебрального кровообігу, збудження кори та потенціювання факторів росту нервової системи, що призводить до посилення нейрогенезу.

**Розділ “Аналіз та узагальнення результатів дослідження”.** В розділі здобувач наводить підсумкову оцінку виконаної роботи, розставляє акценти на найбільш вагомих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, описує основні отримані результати, порівнюючи їх з результатами, висвітленими у вітчизняних та зарубіжних наукових працях.

Отже, усі 5 завдань дисертаційної роботи були успішно вирішені, що дозволило автору сформулювати відповідні висновки (їх є 5).

Висновки є логічними, чіткими, науково обгрунтованими, відповідають меті та завданням роботи.

**Повнота викладу матеріалів в дисертації в опублікованих працях:**

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

Таким чином дисертаційна робота Бартюка Романа Сергійовича «Діагностика та прогностичне значення захворювання мілких судин мозку в гострому періоді мозкового інсульту» є завершеним науковим

дослідженням, а отримані результати слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає, проте є деякі зауваження щодо наступних моментів.

1. Згідно дизайну дослідження в групу обстежених з незрозумілою метою були включені хворі з геморагічним інсультом (13), що створило певний дисбаланс у досліджуваних групах.

2. В таблиці 4.1. кількість пацієнтів основної групи з ЗМСМ склала 117, в групі порівняння 162. Слід більш чітко обумовити такий поділ на групи (адже в розділі 2 автор описує групу порівняння, в яку входять пацієнти, яким проведена ТЛТ (185). Також не зовсім зрозумілим є поділ на групи з ЗМСМ (n=129) та групи порівняння (165) при проведенні морфометрії мозку.

3. У розділі 4 (підрозділ 4.3) можна було б дати більш детальну характеристику групі пацієнтів, яким проводилась ТЛТ (підтипи інсульту, вікові групи, тощо).

4. Слід було б чітко вказати критерії включення та виключення у розділі 2.

Дані зауваження не є принциповими і аніскільки не зменшують цінність роботи.

В плані дискусії хотілось би отримати відповіді на такі запитання:

1. Як Ви диференціювали мозкову атрофію внаслідок ЗМСМ від атрофії внаслідок дегенеративної патології ?

2. Які з морфометричних параметрів були найбільш інформативними та з якими видами атрофій мали найвищу кореляцію ?

3. У практичних рекомендаціях Ви рекомендуєте хворим з ЗМСМ призначення антидепресантів навіть при відсутності депресії. Який механізм антидепресантів при ЗМСМ Ви враховували, даючи таку рекомендацію ?

## **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. За актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота відповідає існуючим вимогам згідно Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «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, 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  
ВНЗ Тернопільського національного  
медичного університету імені І. Я.  
Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор,  
Заслужений діяч науки і техніки України

Світлана ШКРОБОТ