

ВИСНОВОК

рецензента, д.мед.н., професора кафедри неврології та дитячої неврології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету МОЗ України Дубенко Ольги Євгенівни про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації здобувача Міщенко Валерії Костянтинівни «Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»

За рішенням вченої ради ХМАПО від 30.06.2023 р., протокол засідання №7, рецензент д.мед.н., професорка О.Є. Дубенко, розглянула дисертаційну роботу здобувача В.К. Міщенко на тему: «Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» (спеціалізація «Нервові хвороби») щодо визначення наукової новизни, теоретичного та практичного значення роботи.

1. Актуальність теми.

Мозковий інсульт (МІ) є поширеним і нищівним захворюванням, яке призводить до тяжких медико-соціальних наслідків та великих економічних втрат. МІ посідає провідне місце серед основних причин смерті та набуті інвалідності серед дорослих людей в усьому світі. Незважаючи на значний прогрес останніх років у розумінні патогенетичних механізмів розвитку ішемічного інсульту (ІІ), розробці нових медикаментозних та хірургічних методів лікування та профілактики, глобальний тягар інсульту за останні 20 років суттєво не зменшився. Результати досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вказують на те, що МІ залишався другою за частотою причиною смерті у світі впродовж усього періоду з 2000 року по 2019 рік. Окрім того, число людей, які помирали внаслідок МІ, протягом останніх 20

років постійно зростало й у 2019 році сягнуло 6,2 млн.

У тих пацієнтів з МІ, які вижили, тривало зберігається підвищений ризик нової госпіталізації, повторних МІ, деменції, депресії та інших розладів. Наслідками інсульту є руховий, мовний та інший неврологічний дефіцит. В цілому, до 70% пацієнтів після МІ потребують певної допомоги у повсякденному житті. Відновлення функцій мозку людини після вогнищевого ураження, такого як при МІ, є серйозним викликом для сучасних нейронаук. Слід зазначити, що відновлення після інсульту є складним біологічним процесом, на темп та траєкторію якого мають вплив чимало чинників. У Плані дій щодо інсульту в Європі на 2018-2030 рр. наголошується, що реабілітація є важливим видом лікування, який сприяє поверненню людей з функціональними обмеженнями додому, реінтеграції у громаду, відновленню їх незалежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті та участі у справах родини, освіти, роботі та соціальному житті. Передбачення клінічного виходу після МІ є важливою медичною задачею, для вирішення якої застосовується комбінація різних типів результатів – від клінічної оцінки до біологічних маркерів. Сполуками, які можуть слугувати біомаркерами ушкодження нервової системи є нейротрофічні фактори, які синтезуються в мозку та приймають участь регенерації ушкоджених нейрональних структур.

2. Новизна досліджень та отриманих результатів.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, отриманих в результаті виконання дослідження, висновків та практичних рекомендацій базується на аналітичному узагальненні даних літератури та численних наукових здобутків, які отримав здобувач при розробці та узагальненні дисертаційного дослідження.

Доповнені наукові дані щодо факторів, які впливають на ступінь порушення функціональної спроможності, а також на ступінь вираженості когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів у відновному мозкового півкульового ішемічного інсульту (МПІ).

Значно розширені уявлення про роль нейротрофічного фактору Beta-NGF

у відновленні неврологічних функцій після ІІ. Вперше показано достовірне зниження кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF в сироватці крові пацієнтів у відновному періоді МПІІ, а також встановлено, що його рівень достовірно нижчий у осіб, які страждають цукровим діабетом 2 типу.

Доповнені наукові дані щодо залежності між вираженістю когнітивних порушень та кількісним вмістом Beta-NGF в сироватці крові у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

Вперше виявлені прогностичні біомаркери відновлення рухових функцій і функціональної спроможності у осіб у відновному періоді МПІІ, а саме: бал за NIHSS, вік пацієнта, кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, розмір вогнища інсульту, показник кількісного вмісту Beta-NGF в сироватці крові, бал за шкалою депресії Гамільтона (HDRS) та бал за шкалою реактивної тривоги STAI SA.

Вперше виявлені прогностичні біомаркери відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПІІ, а саме: показник кількісного вмісту Beta-NGF в сироватці крові, вік пацієнта, бал за шкалою депресії HDRS, бал за індексом Бартел, показник вираженості лейкоареозу за шкалою Фазекас, сторона локалізації вогнища ураження.

Вперше визначені прогностичні біомаркери, які впливають на зменшення вираженості депресії, а саме: вік пацієнта, бал за індексом Бартел, бал за шкалою mRS, бал за шкалою NIHSS, сторона локалізації вогнища інсульту.

Вперше показано, що прогностичними біомаркерами по відношенню до зменшення вираженості реактивної тривоги є наступні показники: бал за шкалою mRS, бал за NIHSS.

3. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи здобувача В.К. Міщенко повністю висвітлені в 7 наукових працях, з яких: 3 статті опубліковані в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України; 1 стаття опублікована у виданні, рецензованому наукометричною базою Web of Science; 2 публікації у збірках матеріалів науково-практичних заходів; 1 свідоцтво на науковий твір.

Здобувач проводила відбір і обстеження груп пацієнтів, брала участь у обробці наукового і практичного матеріалу за завданням дослідження, проводила статистичну обробку отриманих даних, а також брала участь у підготовці матеріалів до друку.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2021;17:28-33. DOI:10.26565/2312-5675-2021-17-04
2. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих, які перенесли мозковий ішемічний інсульт. Український вісник психоневрології. 2021; 3 (108): 32- 6. DOI :10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-6
3. Mishchenko VK, Mishchenko VM. Influence of physical rehabilitation on the restoration of psychoemotional and cognitive impairment in patients suffered cerebral ischemic stroke. *Acta Balneologica*. 2022;2 (168);128-132. DOI: 10.36740/ABAL202202105 (Автором проведено відбір і обстеження груп пацієнтів, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

4. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. *Theory, practice and science. Abstracts of V international scientific and practical conference; Oct. 18 – 20, 2021; Tokyo, Japan*:180-183.
 5. Міщенко ВК. Оцінка впливу психоемоційних розладів на відновлення у хворих, що перенесли ішемічний мозковий інсульт. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю „Актуальні питання клінічної медицини” 19 листопада 2021; Запоріжжя. с. 179-180. 16
- Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації

6. Міщенко ВМ, Здесенко ІВ, Дмитрієва ОВ, Міщенко ВК. Роль психоемоційних розладів в реабілітації постінсультних хворих. Український вісник психоневрології. 2021; 3 (108):12-17. DOI: 10.36927/2079-0325-v29-is3-2021-2 (Автором проведено відбір і обстеження груп пацієнтів, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).

7. Малахов ВО, Земляна ОВ, Міщенко ВК, Федоренко НО, Волох ФО, Петренко ВЮ, Тягнирядко АК, Гапонов ПК. Навчальний план та програма циклу спеціалізації «Фізична та реабілітаційна медицина»: свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір №96805 Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України від 19.03.2020

Матеріали дисертації Міщенко В.К. доповідались на багатьох наукових форумах, науково-практичних конференціях за фахом, що дозволило науковцям та практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи.

Дисертація викладена на 197 сторінках машинопису (основний текст становить 146 сторінок) й складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 15 рисунками, 61 таблицею. Перелік використаної літератури містить 183 посилання, з них 28 - кирилицею, 155 — латиницею.

Характеристика роботи по розділах:

У вступі дисертації наведена актуальність проблеми, обґрунтовується вибір теми дослідження. Літературні посилання є сучасними та розкривають доцільність та необхідність майбутніх досліджень. Представлено мету та завдання дисертаційної роботи, об'єкт та предмет дослідження, сформульовано основні положення наукової новизни та практичне значення одержаних результатів.

У першому розділі (огляд літератури) дисертант характеризує сучасний стан проблеми МІ, його наслідків, принципи та предиктори функціонального

відновлення післяінсультних пацієнтів. Також окреслює роль біомаркерів в оцінці і прогнозуванні відновлення порушених функцій після інсульту.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено матеріали щодо принципів формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обраних методів клініко-неврологічного, психодіагностичного, лабораторного, інструментального дослідження, статистичного аналізу.

У третьому розділі дисертаційної роботи надається клінічна характеристика обстежених пацієнтів у відновному періоді ПМП, детальна характеристика рухових порушень і функціональної спроможності, когнітивних і психоемоційних порушень. Проаналізований вмість нейротрофічного фактору росту нервів в обстежених групах хворих. Встановлені фактори, що впливають на ступінь функціональних розладів у пацієнтів, зв'язки між психоемоційними, когнітивними порушеннями та вираженістю неврологічного дефіциту та функціонування. Виявлені залежності між кількісним вмістом Beta-NGF та когнітивними шкалами.

Четвертий розділ присвячений оцінці впливу реабілітації на відновлення рухових, когнітивних функцій, психоемоційного стану та функціональної незалежності у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту. Надана оцінка впливу реабілітації на динаміку змін кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF в сироватці крові пацієнтів у відновному періоді МПП. Встановлено, що динамічні зміни показників відновлення моторних функцій та функціональної незалежності осіб у відновному періоді МПП спостерігались впродовж усього періоду дослідження. Покращення стану рухових функцій у пацієнтів переважно відбувались за рахунок збільшення м'язової сили та зменшення проявів спастичності. Покращення психоемоційного стану пацієнтів відбувалось за рахунок зменшення проявів депресії та тривоги, достовірно зменшились показники ступеня тяжкості порушень когнітивних функцій. Доведено, що

достовірно ($p < 0,001$) швидше збільшення нейротрофічного фактору було зареєстровано лише серед осіб, які пройшли курс реабілітаційного лікування.

Суттєвих зауважень до розділів немає.

У п'ятому розділі дисертант представила результати множинного регресійного аналізу, що дозволило виявити найбільш впливові біомаркери, визначаючі відновлення порушених функцій у хворих у відновному періоді МПШ. Встановлено, що в якості біомаркера відновлення моторних функцій і функціональної незалежності у осіб з МПШ у відновному періоді можуть виступати наступні показники: бал за NIHSS; розмір вогнища інсульту, вік пацієнта; показник кількісного вмісту Beta-NGF в сироватці крові (зростання динаміки відновлення за Barthel ADL Index на $0,71 \pm 0,09$ бали на кожен пг/мл Beta-NGF); кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань) показник ступеню вираженості депресії за HDRS; показник ступінь реактивної тривоги за STAI SA). Встановлено, що в якості біомаркера відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПШ можуть виступати наступні показники: кількісний вміст Beta-NGF в сироватці крові, ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас, показник депресії за HDRS, бал за Barthel ADL Index та вік пацієнта; в якості біомаркера, який прогнозує зміни вираженості депресії за HDRS у пацієнтів у відновному періоді МПШ можуть виступати бал за Barthel ADL Index у відновному періоді МІ; бал за NIHSS, вік пацієнта, оцінка функціональної спроможності за mRS та сторона локалізації інсульту. В якості біомаркера, який прогнозує зменшення вираженості реактивної тривоги за STAI SA можуть виступати показники оцінки функціональної спроможності за mRS та вираженість тяжкості інсульту за NIHSS.

Аналіз та узагальнення отриманих даних проведено вдало.

Висновки є обґрунтованими, витікають із завдань та результатів проведеного дослідження.

Практичні рекомендації сформульовано чітко.

Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Непринципові зауваження:

1. В опублікованих за результатами дослідження роботах не достатньо висвітлена роль нейротрофічного фактора Beta-NGF в якості прогностичного біомаркера відновлення функцій після ІІ.

2. При оцінці факторів, що можуть впливати на відновлення функцій та формування реабілітаційною програми не враховані важливі біохімічні та інструментальні показники, які, як відомо, можуть впливати на ефективність реабілітації: ступіть гіперглікемії, рівент креатиніну в сироватці крові, наявність фібриляції передсердь та серцевої недостатності.

Ці зауваження не знижують наукову і практичну цінність проведеного дослідження.

Під час вивчення змісту дисертаційної роботи виникли запитання, які хотілося б обговорити у форматі наукової дискусії:

1. У значної кількості обстежених Вами пацієнтів (33,6%) спостерігались різні форми афазій. Чи впливали розлади мови (моторні, сенсорні) на загальну оцінку за психодіагностичними тестами (MMSE, FAB, запам'ятовування 10 слів та інші)?
2. Ви включили в дослідження пацієнтів тільки з півкульною локалізацією ІІ, при цьому у 79 з них спостерігались окорухові порушення. У чому вони полягали?
3. Ви довели, що вміст нейротрофічного фактора Beta-NGF може бути прогностичним біомаркером відновлення когнітивних і рухових функцій після ПМІІ. Чи відомі інші біохімічні біомаркери, які можуть мати прогностичну роль у відновленні функцій після інсульту?
4. Ви оцінили динаміку відновлення функцій у післяінсультних пацієнтів після одного реабілітаційного курсу. Вочевидь, не в усіх пацієнтів відновлення завжди буває повним. Чи слід, на вашу думку, повторювати такі курси, в якій кількості і з якою періодичністю?

4. Теоретичне значення отриманих результатів

Нові дані, які отримав дисертант в процесі приготування роботи та її аналізу вносять вагомий вклад у вирішення питання визначення факторів, які впливають на вираженість порушення рухових функцій і функціональної спроможності, когнітивних функцій і психоемоційного стану та встановлення біомаркерів прогнозу відновлення даних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПШ

5. Практичне значення отриманих результатів.

На основі отриманих даних запропоновані критерії (біомаркери) для прогнозування відновлення рухових функцій і функціональної незалежності, когнітивних функцій та психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПШ. Визначені біомаркери можуть використовуватись у практичній діяльності членів мультидисциплінарної реабілітаційної бригади. Дослідження кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові допомагає об'єктивізувати стан порушення когнітивних функцій у пацієнтів із наслідками МПШ. Із метою підвищення ефективності та темпів відновлення рухових функцій та функціональної незалежності, когнітивних функцій і психоемоційного стану, а також із метою збільшення кількісного рівня нейротрофічного фактору BetaNGF рекомендовано застосування реабілітації пацієнтам у відновному періоді МПШ.

6. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційне дослідження виконано на високому науковому і методичному рівні. Результати, що наведені у дисертації, одержано при проведенні дослідження 116 пацієнтів у відновному періоді МПШ, що є достатнім за кількістю для вирішення поставлених задач. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн.

Для виконання поставленого наукового завдання здобувач застосував комплекс клінічних, інструментальних та біохімічних методів, використав низку сучасних клінічних оціночних шкал, які дозволяють у кількісному вимірюванні оцінювати ступінь порушень функцій та їх динаміку у пацієнтів, що перенесли МІ. Обрані дисертантом методи обстеження є сучасними, цілком адекватними поставленій меті та завданням роботи, відповідають рівню розвитку медичної науки сьогодення, що дає авторові змогу зробити чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення та розробити практичні рекомендації.

Висновки, зроблені автором на основі проведеного дослідження повністю відповідають поставленим завданням, логічно витікають з отриманих результатів. Достовірність результатів дослідження підтверджується статистичним аналізом отриманих даних. Робота виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейських та вітчизняних документів.

Здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

З метою прогнозування відновлення рухових функцій і функціональної спроможності, когнітивних функцій та психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПП рекомендовано визначати наступні біомаркери: бал за NIHSS, розмір і локалізація вогнища інсульту, ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас, вік та стать пацієнта, кількість факторів ризику розвитку серцевосудинних захворювань, бал за Barthel ADL Index, оцінка за mRS, показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, показник депресії за HDRS, показник реактивної тривоги за STAI SA. Запропоновані прогностичні біомаркери рекомендовано використовувати в практичній діяльності членам мультидисциплінарної реабілітаційної бригади при постановці мети та складанні реабілітаційної програми для пацієнтів у відновному періоді МПП. У

пацієнтів у відновному періоді МПШ рекомендовано визначати кількісний вміст нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові з метою об'єктивізації стану порушених когнітивних функцій та в якості біомаркеру відновлення рухових функцій і функціональної незалежності. З метою підвищення ефективності та темпів відновлення рухових функцій і функціональної спроможності, когнітивних функцій та психоемоційного стану, а також із метою збільшення кількісного рівня неротрофічного фактору Beta-NGF рекомендовано застосування реабілітації усім пацієнтам у відновному періоді МПШ.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Експертною проблемною комісією ХНМУ не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюваннями здобувача В.К. Міщенко, уся решта цитованих наукових результатів супроводжується посиланням на їх авторів та джерела публікації.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація В.К. Міщенко на тему «Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт» повністю відповідає паспорту спеціальності з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізації «Нервові хвороби»).

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації є науково обґрунтованими, достовірними, логічно витікають із результатів досліджень. Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини.

Дисертація є самостійно виконаною науковою роботою. Спільно з науковим керівником обрано тему, сформульовано мету та завдання, розроблено дизайн дослідження, висновки та практичні рекомендації. Автором особисто здійснено патентний пошук з наступним аналізом наукової літератури, проведено клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, заповнені


карти учасників, проведено статистичне дослідження з наступним аналізом та інтерпретацією отриманих результатів, написані всі розділи дисертації. Провідною була роль дисертанта у підготовці наукових праць та доповідей.

За актуальністю, теоретичним і практичним значенням, обсягом проведеного дослідження, методологічним рівнем, науковою новизною дисертаційна робота здобувача повністю 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 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40 і може бути представлена до захисту у спеціалізованій вченій раді. Автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Нервові хвороби».

Рецензент:

Професор кафедри неврології
та дитячої неврології навчально-наукового
інституту післядипломної освіти
ХНМУ, МОЗ України
доктор медичних наук, професор




Дубенко О.Є.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:11:16 04.08.2023

Назва файлу з підписом: ВИСНОВОК рецензента Міщенко В.К..docx.p7s
Розмір файлу з підписом: 65.4 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: ВИСНОВОК рецензента Міщенко В.К..docx
Розмір файлу без підпису: 47.3 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Дубенко Ольга Євгеніївна
П.І.Б.: Дубенко Ольга Євгеніївна
Країна: Україна
РНОКПП: 2207101663
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:11:13
04.08.2023
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF9704000000ACC12200BC784501
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CADES)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CADES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований