

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри терапії та кардіології ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України МЄДВЕДКОВОЇ Світлани Олександрівни на дисертаційну роботу МІЩЕНКО Валерії Костянтинівни на тему: «Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт», яку подано до одноразової спеціалізованої ради при Харківському національному медичному університеті МОЗ України, на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Нервові хвороби»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Міщенко Валерії Костянтинівни присвячена актуальній темі – підвищенню ефективності реабілітації пацієнтів, які перенесли мозковий ішемічний інсульт шляхом визначення критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення.

Мозковий інсульт (МІ) є основною проблемою сучасної ангіоневрології. Це обумовлено високими показниками поширеності, захворюваності, інвалідизації та смертності. У всьому світі ця проблема є актуальною та становить пріоритетний напрямок наукових досліджень. У сучасному світі щороку реєструють 17,3 млн. випадків МІ та, за прогнозами експертів ВООЗ, якщо ситуація не зміниться, то у 2030 році прогнозують 23 млн. випадків інсультів та 7,8 млн. смертей мешканців землі. До того часу на планеті кількість людей, які перенесли МІ, складатиме 77 млн. людей, більшість з яких будуть інвалідами, що також обумовлює більші соціально-економічні втрати у суспільстві. Найбільш поширеним серед підтипів МІ є ішемічний інсульт (співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних становить від 4:1 до 7:1).

МІ є основною причиною інвалідності серед тих, хто вижив. Післяінсультна інвалідизація займає перше місце серед причин інвалідизації та складає 3,2 на 10 000 населення. До роботи повертаються тільки 10-15% осіб, які перенесли інсульт, а 85% залишаються інвалідами. Більш 25% осіб залишаються з глибокою інвалідністю та потребують стороннього догляду. Причини інвалідизації після перенесеного інсульту різноманітні: рухові розлади, сенсорні порушення, в тому числі й біль, комунікативні труднощі через порушення мови, деменція та виражена когнітивна недостатність.

Диференційоване визначення оптимальної структури та кількості лікувальних заходів з урахуванням індивідуального прогнозу є одним із шляхів покращення функціонального виходу у хворих на мозковий ішемічний інсульт. Одним із шляхів підвищення ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у хворих на мозковий ішемічний інсульт (МІІ) є розробка диференційованого підходу до їх призначення, що обґрунтовує актуальність цього дослідження, спрямованого на пошук інформативних біологічних маркерів для прогнозування виходу раннього відновного періоду захворювання.

Усе вищезазначене, підкреслює актуальність даної дисертаційної роботи.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана у відповідності із планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України за темою «Шляхи оптимізації нейрореабілітації з урахуванням функціонального стану імунонейроендокринної системи» (номер державної реєстрації 0120U002114). Міщенко В.К. є співвиконавцем зазначеної ПДР.

Наукова новизна одержаних результатів та їх наукова обґрунтованість

Здобувачем поглиблене уявлення про особливості клінічних проявів рухових, когнітивних і психоемоційних порушень у ранньому відновному

періоді МІІІ, а також доповнені наукові дані щодо: факторів, які впливають на ступінь порушення функціональної спроможності, а також на ступінь вираженості когнітивних і психоемоційних розладів у пацієнтів у відновному періоді МІІІ; залежності між вираженістю когнітивних порушень і кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів у відновному періоді МІІІ; ефективності застосування реабілітації у пацієнтів у відновному періоді МІІІ.

Дисертаційною визначено достовірне зниження кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів у відновному періоді МІІІ, а також встановлено, що його рівень є достовірно нижчий у осіб, які страждають цукровим діабетом 2 типу.

Враховуючи отримані нові наукові дані, автором виявлені прогностичні біомаркери відновлення рухових функцій і функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді МІІІ, а саме: бал за NIHSS, вік пацієнта, кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, розмір вогнища інсульту, показник кількісного вмісту Beta-NGF, бал за шкалою депресії HDRS і бал за шкалою реактивної тривоги STAI SA. З'ясовані прогностичні біомаркери відновлення когнітивних функцій у пацієнтів з МІІІ у відновному періоді захворювання, а саме: показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, вік пацієнта, бал за шкалою депресії HDRS, бал за шкалою Barthel ADL Index, показник вираженості лейкоарозу за шкалою Фазекас, сторона локалізації вогнища ураження.

Дістало подальшого розвитку вивчення прогностичної значущості ролі біомаркерів, що впливають на зменшення вираженості депресії, а саме: вік пацієнта, бал за шкалою Barthel ADL Index, оцінка за mRS, бал за NIHSS, сторона локалізації вогнища інсульту та вираженості реактивної тривоги -- оцінка за mRS, бал за NIHSS.

Теоретичне значення одержаних результатів

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у поглибленні та деталізації даних щодо особливостей клінічних проявів рухових, когнітивних і психоемоційних порушень у відновному періоді МІІІ на тлі комплексного

клініко-неврологічного, нейронсихологічного, нейровізуалізаційного, біохімічного дослідження та підвищення ефективності реабілітації у ранньому відновному періоді захворювання шляхом визначення критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення. Наукові здобутки впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри неврології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького (м. Львів).

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення роботи полягає у розробці критеріїв (біомаркерів) прогнозування відновлення рухових функцій, функціональної незалежності, когнітивних функцій та психосоматичного стану у пацієнтів у відновному періоді МПП. Визначена необхідність дослідження кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові, що допомагає об'єктивізувати стан порушення когнітивних функцій у пацієнтів із наслідками МПП. Обґрунтовані показання щодо реабілітації пацієнтів у відновному періоді МПП з використання визначених біомаркерів у практичній діяльності членів мультидисциплінарної реабілітаційної бригади з метою підвищення ефективності та темпів відновлення рухових функцій, функціональної незалежності, когнітивних функцій і психосоматичного стану, а також для збільшення кількісного рівня нейротрофічного фактору Beta-NGF.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечнікова» (м. Дніпро), навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Харківського Національного медичного університету» (м. Харків), ТОВ «Єврейський медичний центр Джей Ем СІ» (м. Дніпро), ізраїльсько-український медичний центр «Дельта Мед» (м. Львів), реабілітаційний центр «Легкий рух» (м. Львів).

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

Дисертація виконана на достатньому науковому рівні, є авторською оригінальною працею, в якій використано сучасні інформативні методи

дослідження із адекватною статистичною обробкою та глибоким аналізом отриманих результатів. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Ретельно продуманий і чітко побудований дизайн дослідження базується на сучасних методах дослідження (клінікопсихологічних, психодіагностичних, нейровізуалізаційних, біохімічних) і комплексного обстеження 116 пацієнтів у ранньому відновному періоді МШІ (1 група – 66 пацієнтів та 2 група – 50 пацієнтів), а також 30 клінічно здорових осіб. Обсяг проведеного дослідження, ретельний патентно-інформаційний пошук та аналіз джерел літератури, а також отриманих результатів дозволили сформувати обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.

Проведені дослідження схвалені комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету на етапі планування та завершення і відповідають міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину.

Аналіз результатів дослідження з використанням статистичного пакету ліцензійних програм MS Excel 2016 та SPSS Statistics 23.0 свідчить про обґрунтованість та достовірність. За результатами дисертаційного дослідження сформовано 8 висновків, які повністю відповідають та розкривають сутність усіх поставлених завдань. На підставі отриманих результатів запропоновано практичні рекомендації для використання у неврологічній практиці.

Науковий рівень представленої дисертації та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Поставлені в дисертації наукові завдання реалізовані здобувачкою на достатньо високому науково-методичному рівні повністю, з опануванням

методології наукової діяльності та зазначенням ступеня самостійності виконання роботи: дисертантка самостійно поставила мету і завдання дослідження, обрала методи дослідження, здійснила інформаційно-патентний пошук, проаналізував наукову літературу, сформувала базу дослідження. Автором було проведено комплексне клініко-неврологічне та психодіагностичне обстеження всіх хворих та клінічно здорових осіб. Статистично опрацювала, проаналізувала, узагальнила та оформила отримані дані у вигляді дисертації, самостійно чи за співавторства опублікувала результати, що відображають основні положення дисертаційної роботи.

Отже, мета та наукові завдання дисертаційної роботи реалізовані здобувачкою в повному обсязі на достатньо високому науково-методичному рівні, з опануванням методології наукової діяльності. Набута авторкою сукупність загальних і спеціальних (фахових) компетенцій самостійного дослідника відповідає сучасним вимогам вищої освіти третього (освітньо-наукового) рівня за спеціальністю 222 – «Медицина».

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Структура дисертації повністю відповідає вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.). Дисертація викладена на 197 сторінках друкованого тексту, в тому числі 146 сторінок основного тексту, складається із анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури та додатків. Список літератури містить 183 джерела (28 - кирилицею, 155 - латиницею). Крім того у роботі є два додатки. Робота ілюстрована 15 рисунками та 61 таблицею. Дисертаційна робота викладена державною мовою.

Вступ викладено послідовно та аргументовано. Обґрунтовано доцільність проведення дослідження, наведений зв'язок із науково-дослідною роботою Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України,

сформульовано мету та завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, наведено повизну та практичну значимість, зазначено особистий внесок дисертантки у виконанні роботи, рівні апробації результатів, перелік публікацій за темою, обсяг і структура дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» містить 4 підрозділи. Ґрунтовно висвітлюються сучасні уявлення щодо поширеності, етіологічних факторів, механізмів виникнення та особливостей діагностики МІ. Також наводиться сучасний погляд на роль нейропластичності та визначення ролі біомаркерів у відновленні порушених функцій у пацієнтів, що перенесли МІ.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлена клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження та відповідність проведеного дослідження біоетичним принципам. Представлено відомості щодо застосованих методів дослідження (клінікопневрологічних, психодіагностичних, нейровізуалізаційних, біохімічних та статистичних). Детально описано методику визначення бета субодиниці людського фактору росту нейронів (Beta-NGF) у сироватці крові імуноферментним методом. Наприкінці розділу описано використані методи статистики. Обсяг клінічного матеріалу достатній для отримання достовірних даних.

Результати власних досліджень наведено у трьох наступних розділах роботи. У розділі 3 представлені дані щодо особливостей рухових, когнітивних, психоемоційних порушень, зміни кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів у відновному періоді МІІІ.

Встановлено, що пацієнти із МІІІ у відновному періоді мали рухові порушення у вигляді спастичного парезу помірного ступеню та помірні ступінь інвалідизації (за Bartel ADL Index) і порушення функціональної спроможності за mRS (за mRS). Виявлено, що на вираженість рухових порушень впливали такі показники як: ступінь тяжкості інсульту за NIHSS ($p < 0,001$), чоловіча стать ($p = 0,006$). Порушення когнітивних функцій (за MMSE) у пацієнтів напряду залежали від рівня Beta-NGF ($R = +0,742$, $p < 0,001$).

В структурі когнітивних порушень у пацієнтів переважали вербально-мнестичні розлади помірного ступеня враженості (за MMSE). У 90,5% пацієнтів у відновному періоді МІІІ мали легкі депресивні порушення (за HDRS), домінуючими були ознаки реактивної тривоги середнього рівня (95,7% пацієнтів) на тлі особистісної тривожності (за STAI SA та STAI TA). Встановлено, що збільшення проявів тривоги було пов'язано із зростанням проявів депресивних порушень ($p < 0,001$).

У розділі 4 автором надані результати оцінки впливу реабілітації на динаміку відновлення порушених функцій у пацієнтів у відновному періоді МІІІ. Доведено, що під впливом реабілітації відновлення рухових функцій, функціональної спроможності, когнітивних функцій і психоемоційного стану відбувалась достовірно швидше ($p < 0,001$), а також сприяє достовірному ($p < 0,001$) збільшенню кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові.

У розділі 5 дисертанткою визначені біомаркери прогнозу відновлення рухових порушень, функціональної спроможності, когнітивної функції та психоемоційного стану у пацієнтів з МІІІ у відновному періоді захворювання.

Найбільш впливовими біомаркерами, що визначають відновлення порушених функцій у хворих із МІІІ, були: бал за шкалою оцінки тяжкості інсульту (NIHSS), активності у щоденному житті (Barthel ADL Index) та функціональної спроможності (mRS), розмір вогнища інсульту, сторона локалізації інсульту, ступінь лейкоцитозу за шкалою Фазекас, вік пацієнта, кількісний вміст нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові, кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, бал за MMSE, показник депресивних порушень за HDRS та показник реактивної тривоги за STAI SA.

Результати кожного розділу достатньо опубліковані, про що свідчить список робіт після кожного розділу.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» логічно та послідовно завершує дисертаційне дослідження. Автором проведено підсумки дисертаційної роботи.

Висновки дисертаційної роботи відображають основні результати дослідження, є змістовними і обґрунтованими, повністю відповідають положенням, зазначеним у меті та завданнях, містять наукову новизну та практичне значення.

Практичні рекомендації змістовні, мають конкретне застосування у практичній діяльності неврологічних відділень закладів охорону здоров'я і навчальному процесі вищих навчальних медичних закладів України.

Перелік використаних джерел оформлений відповідно до вимог наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 р. Кількість джерел є достатньою і вказує на те, що зміст дисертації базується на ґрунтовному інформаційному пошуку у ракурсі визначеної проблеми.

В **Додатках** представлено: скан-копії актів впровадження за результатами дослідження, список опублікованих праць за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації.

Дисертація повною мірою ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, які полегшують сприйняття матеріалу. Представлена дисертаційна робота подана до офіційного захисту вперше.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких: 3 статті опубліковані в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України; 1 стаття опублікована у виданні, що рецензовано науково-метричною базою Web of Science; 2 публікації у збірках матеріалів науково-практичних заходів; 1 свідоцтво на науковий твір. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях, симпозіумах, конгресах.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При перевірці дисертації не виявлено академічного плагіату, не встановлено фабрикації та фальсифікації даних, чи будь-яких інших проявів академічної недоброчесності.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Міщенко Валерії Костянтинівни на тему: «Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли інсульт», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Малахова Володимира Олександровича), подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійною кваліфікаційною науковою працею, виконаною на високому методичному рівні, має суттєву наукову новизну, теоретичне та практичне значення, широко оприлюднена в публікаціях та попередньо апробована на форумах із дотриманням академічної доброчесності та повною мірою 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 року № 44 та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а сама здобувачка, Міщенко Валерія Костянтинівна, за рівнем теоретичних знань, умінь, навичок та компетентностей самостійного дослідника повністю заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Професор кафедри терапії та кардіології ННШО
Запорізького державного медико-фармацевтичного
університету МОЗ України,**

доктор медичних наук, професор



оручений підпис _____
ПІДТВЕРДЖУЮ
в ділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
« _____ » 20 ____ р. Підпис _____
Олена Павлуць

С.О. Мсдвсдкова

9827244286854953

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копій, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Медведкова Світлана Олександрівна 2936202904;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2936202904;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000003C510C006B992801;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 15:06 17.08.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)