

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Паснок Анжеліки Володимирівни на дисертаційну роботу
Міщенко Валерії Костянтинівни на тему: «Критерії прогнозу (біомаркери)
відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт», яку подано для
захисту до одноразової спеціалізованої ради при Харківському національному
медичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю
222 «Медицина», спеціалізація «Нервові хвороби»
галузь знань 22 «Охорона здоров'я»**

Актуальність обраної теми роботи.

Згідно з сучасними алгоритмами, прогнозування подій у медицині є необхідним для надання клініцистам, пацієнтам та особам, які доглядають за ними, відповідей щодо того, що їх очікує в майбутньому. Раннє та достовірне прогнозування потенціалу відновлення після інсульту, в ідеалі впродовж першого тижня, також є вкрай важливе для вибору підходів до лікувально-реабілітаційної програми у кожному конкретному випадку. Саме адекватно визначений об'єм реабілітаційної допомоги сьогодні, розглядають як власне рушійний фактор одужання, що значно впливає на прогноз відновлення функцій у пацієнтів, які перенесли інсульт.

Прогнозування потенціалу відновлення після інсульту може використовуватися як керівництво для встановлення конкретних цілей із пацієнтами, таким чином пропонуючи їм адаптовану програму реабілітації відповідно до їхнього потенціалу, а також для моніторингу й інтерпретації досягнень пацієнта з часом.

На превеликий жаль, сьогодні прогнозування одужання пацієнта не застосовується систематично в реабілітаційних установах, оскільки не в повній мірі визначений діагностичний потенціал різних його можливих маркерів, що призводить до непоінформованості про потенціал одужання як клініцистами, так і пацієнтами. Нещодавнє опитування виявило, що лише близько 10% фізіотерапевтів і ерготерапевтів використовують прогностичні інструменти в клінічній практиці,

незважаючи на те, що більше 90% із них визнають їх важливість для прогнозування потенціалу відновлення після інсульту.

Перший крок прогнозування залежить від правильної оцінки вихідного стану пацієнта для чого необхідні достовірні критерії, пошуку та обґрунтуванням достовірності котрих і присвячена дослідницька робота Міщенко Валерії Костянтинівни. Дані критерії вкрай необхідні для клінічного обстеження та прийняття рішень, заснованих на результатах і стратегіях із доказами щодо їх корисності для прогнозування одужання.

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

Дисертаційна робота Міщенко В.К. виконана у відповідності з 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).

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

У пацієнтів у відновному періоді після перенесеного мозкового півкульового ішемічного інсульту досліджений та проаналізований вплив наявних клінічних рухових, когнітивних і психоемоційних порушень. Останнє вперше було зроблене в сукупності зазначених критеріїв із подальшим детальним аналізом їх вірогідності та доцільності застосування при планування та прогнозуванні ефективних засобів нейрореабілітації вказаних хворих.

З вивчених критеріїв та біомаркерів вперше авторкою сформована когорта найбільш інформативних, які чинять вплив на ступінь функціональних порушень у пацієнтів після інсульту та на вираженість когнітивного дефіциту і психоемоційних розладів. Зокрема, вперше продемонстровано вірогідне зниження нейротрофічної β -субодиниці людського фактору росту нейронів у сироватці крові пацієнтів саме у періоді відновлення після мозкового півкульового ішемічного інсульту, а також констатований його нижчий рівень у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Міщенко В.К. вперше дослідила взаємозв'язок між вираженістю когнітивних порушень і кількістю β -субодиниці людського фактору росту нейронів у крові у

пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту.

Вперше досліджено та доведено прогностичну ефективність визначення балу за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США, віку пацієнта, кількості факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, розміру вогнища інсульту, показника кількісного вмісту β -субодиниці людського фактору росту нейронів, балу за шкалою депресії Гамільтона, балу за шкалою реактивної тривоги шкали Гамільтона для оцінки депресії у відновленні рухових функцій і функціональної спроможності у осіб у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту.

Безумовною новизною виконаної роботи є виокремлення показника кількісного вмісту β -субодиниці людського фактору росту нейронів у сироватці крові, віку пацієнта, балу за шкалою депресії Гамільтона, балу за шкалою індексу активності у щоденному житті Бартел, показника вираженості лейкоареозу за шкалою Фазекас, сторони локалізації вогнища ураження в якості прогностичних біомаркерів відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту та наукове доведення їх ефективності.

Науковим надбанням виконаного дослідження є і підтвердження ефективності запропонованих авторкою прогностичних біомаркерів: віку пацієнта, балу за шкалою індексу активності у щоденному житті Бартел, оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна, балу за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США, сторони локалізації вогнища інсульту на зменшення ступеню депресії у вказаних хворих. А з метою прогнозування зменшення реактивної тривоги дисертанткою запропоновано використовувати оцінку за модифікованою шкалою Ренкіна, бали за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США.

Міщенко В.К. обґрунтована доцільність і доведена ефективність використання реабілітації у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

За результатами дисертаційної роботи В.К.Міщенко для системи охорони

здоров'я запропоновані для використання у практичній діяльності членів мультидисциплінарної реабілітаційної бригади критерії ефективного прогнозування відновлення рухових та когнітивних функцій, функціональної незалежності та психоемоційного стану у пацієнтів у періоді відновлення після перенесеного мозкового півкульового ішемічного інсульту.

Новим діагностичним підходом об'єктивізації міри порушення когнітивних функцій у пацієнтів із наслідками мозкового півкульового ішемічного інсульту стало запропоноване авторкою дослідження у крові кількісного вмісту нейротрофічної β -субодиниці людського фактору росту нейронів.

Практичним надбанням проведеного дослідження також є доведення ефективності застосування реабілітації пацієнтам у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту в прискоренні та збільшенні темпів відновлення рухових і когнітивних функцій, функціональної незалежності та покращенні їх психоемоційного стану, а також збільшення рівня нейротрофічної β -субодиниці людського фактору росту нейронів.

Результати проведеного дослідження впроваджені до навчальних програм кафедри неврології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів), а також у клінічну практику КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І.Мечнікова» (м. Дніпро), медичного центру «Університетська клініка Харківського Національного медичного університету» (м. Харків), ТОВ «Єврейський медичний центр Джей Ем СІ» (м. Дніпро), ізраїльсько-українського медичного центру «Дельта Мед» (м. Львів), реабілітаційного центру «Легкий рух» (м. Львів).

Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації.

Результати дисертаційної роботи базуються на обстеженні 116 пацієнтів у ранньому відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту середнього віку $61,4 \pm 0,53$ років із використанням сучасних інформаційно-опитувальних, біохімічно-лабораторних і статистичних методів дослідження, а саме шкал: тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я, шестибальної оцінки

сили м'язів, модифікованих Ренкіна та Ашворта, індексу активності у щоденному житті Бартел, оцінки депресії Гамільтона, тривоги Спілбергера - Ханіна; тестів: короткого для оцінки когнітивних функцій, батареї лобної дисфункції, запам'ятовування 10 слів; нейровізуалізаційних методів: оцінки розміру та локалізації вогнища інсульту і лейкоарезу за шкалою Фазекас за даними магнітно-резонансної томографії; біохімічних: визначення β -субодиниці людського фактору росту нейронів імуноферментним методом із використанням спеціалізованого набору реактивів (Beta-NGF; каталожний номер ELH-BNGF-001). Отже, для досліджень дисертанткою використовувались традиційні та новітні методи, що відповідали поставленій меті, завданням дослідження і забезпечили їх повну реалізацію.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає актуальним вимогам до виконання наукових медичних досліджень. Наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, відображають поставлені завдання і демонструють результати дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на засадах доказової медицини і містить сучасні й актуальні для дослідження методи, що дозволили отримати обґрунтовані та вірогідні висновки.

Представлений у роботі обсяг досліджень, їх характер, аналіз і обробка дають змогу вважати результати та висновки, що отримані дисертанткою, достовірними. Практичні рекомендації є корисними для практичної медицини і реабілітації та можуть бути впроваджені в діяльність лікувальних закладів, реабілітаційних та паліативних центрів.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності в цілому.

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 21.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», викладена державною мовою на 197 сторінках друкованого тексту, містить 15 рисунків та 61 таблицю. Робота складається з традиційних розділів: зі вступу, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (183

найменування) і двох додатків.

У вступі дисертації наведена актуальність проблеми пошуку критеріїв прогнозу відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт, для підвищення ефективності їх реабілітації. На підставі використання новітніх наукових даних літературних джерел підтверджено необхідність і доцільність проведення даної дисертаційної роботи. Також у вступі лаконічно подані мета і завдання дисертаційної роботи, окреслено об'єкт та предмет дослідження, сформульовано основні положення наукової новизни та практичне значення отриманих результатів, наведений перелік закладів впровадження розроблених практичних рекомендації та наукових зібрань, де вони пройшли апробацію.

У першому розділі (огляд літератури) В.К. Міщенко провела ґрунтовний аналіз сучасних міжнародних і вітчизняних наукових досліджень, які відображають глобальні проблеми мозкового ішемічного інсульту та його наслідків. Розділ складається із чотирьох підрозділів, у яких висвітлено актуальність проблеми церебральних інсультів, фактори ризику розвитку, патогенез, можливості нейропластичності при відновленні порушених функцій у пацієнтів і роль біомаркерів у визначенні ефективності проведених реабілітаційних заходів.

Чотири розділи присвячені результатам власних досліджень.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено матеріали щодо принципів формування дизайну спостереження, з формуванням груп, а також критерії включення та виключення пацієнтів до дослідження. Авторкою наведено чітку схему розподілу пацієнтів на 2 групи в залежності від виду лікування та описані його схеми.

Із метою порівняння результатів оцінки когнітивного та психоемоційного паттернів, а також результатів дослідження β -субодиниці людського фактору росту нейронів у клінічно здорових осіб із результатами обстежених пацієнтів була сформована контрольна група, до котрої увійшли 30 клінічно здорових осіб відповідного віку та статі. Протокол проведення дисертаційної роботи з дотриманням морально-біоетичних норм був ухвалений комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Даний розділ ретельно представляє обрані клініко неврологічні, психодіагностичні, нейровізуалізаційні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Цінною в плані розуміння часового дизайну дослідження є створена авторкою таблиця, в якій представлені види обстеження пацієнтів при кожному із трьох візитів до дослідника.

Детально представлені інформаційно-опитувальні методи, зокрема шкали та тести для оцінки когнітивних функцій (Mini Mental State Examination), батареї лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery), запам'ятовування 10 слів, депресії Гамільтона та тривоги Спілбергера – Ханіна.

Використані методи статистичного аналізу даних обумовили достовірність отриманих результатів та дозволили сформулювати науково обґрунтовані практичні рекомендації по застосуванню визначених дисертанткою біомаркерів для прогнозування відновлення рухових і когнітивних функцій, функціональної спроможності та психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді церебрального півкульового ішемічного інсульту.

У третьому розділі дисертаційної роботи надано дані щодо клінічних особливостей рухових, когнітивних, психоемоційних порушень, а також вмісту β -субодиниці людського фактору росту нейронів у крові пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту.

Проведений аналіз по групах локалізації вогнища інсульту, його розмірів, наявного лейкоареозу, ступеня тяжкості, скарг та даних неврологічного огляду дозволив об'єктивно зробити висновок про те, що пацієнти двох груп на початку дослідження мали помірний або виражений парез із легкими проявами підвищення м'язового тону, що в свою чергу стало причиною порушення їх мобільності та самостійного функціонування. Таким чином, дисертантка продемонструвала, що початково по важкості стану пацієнтів групи між собою не відрізнялися. Дослідження психоемоційної сфери пацієнтів із подальшим статистичним аналізом продемонструвало залежність важкості розладу від ступенів тяжкості парезу, вираженості спастичності, порушення мобільності та самостійного функціонування. Вказані кореляції знайшли своє підтвердження і біохімічно, так вираженість

когнітивного дефіциту в пацієнтів на пряму залежала від рівня кількісного вмісту β -субоддиниці людського фактору росту нейронів у сироватці їх крові. В цілому розділ написаний зрозуміло та багато ілюстрований таблицями, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

Четвертий розділ присвячений аналізу впливу реабілітації на динаміку повернення втрачених функцій у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту. З метою доказу ефективності проведених реабілітаційних заходів результати групи де вони проводилися порівнювалися з результатами групи пацієнтів серед яких не проводили курс реабілітаційного лікування на 22 день від початку курсу лікування та через три місяця після закінчення курсу лікування. Даний алгоритм дозволив В.К.Міщенко зробити достовірний висновок про швидше відновлення рухових функцій і функціональної спроможності, зменшення показників ступеня тяжкості когнітивних порушень, проявів депресивних симптомів та збільшення нейротрофічного фактору саме при проведенні активної фізичної реабілітації. Проведений статистичний, кореляційний і множинний лінійний регресійний аналіз досліджуваних показників, у п'ятому розділі, визначили чільні прогностичні фактори відновлення рухових і когнітивних функцій, психоемоційного стану та функціональної спроможності, що і лягло в основу важливих рекомендацій для практики лікарів невропатологів, реабілітологів, ерго- та кінезотерапевтів. Хочу зазначити багату ілюстрацію діаграмами результатів множинного лінійного регресійного аналізу та доповнення їх таблицями кореляційного аналізу з цифровим вмістом у п'ятому розділі.

Розділ із аналізу та узагальнення результатів дослідження, не зважаючи на значну кількість показників, які досліджувалися та зіставлялись, дає цілісну картину змісту і результатів проведеного дисертаційного дослідження.

Представлені висновки відповідають поставленій меті та завданням, формуються з отриманих результатів роботи. На ґрунті отриманих висновків авторкою були розроблені практичні рекомендації, що можуть бути використані для прогнозування можливого відновлення та поліпшення ефективності реабілітаційних заходів у хворих, які перенесли ішемічний інсульт.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи викладені в 7 наукових працях, із них 3 статті у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України, 1 – у виданні, що рецензовано науково-метричною базою Web of Science; 2 публікації у збірках матеріалів науково-практичних зібрань, 1 свідоцтво на науковий твір.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження можуть слугувати базою для розробки нових клінічних протоколів і настанов, алгоритмів щодо лікувальної тактики та планування реабілітації пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Дисертація виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень із питань етики згідно із сучасними міжнародними та вітчизняними документами щодо медичних досліджень у пацієнтів. Текст представлених матеріалів у дисертації Міщенко Валерії Костянтинівни є оригінальним і не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота Міщенко Валерії Костянтинівни заслуговує на загальну позитивну оцінку. В ході рецензування виникли декілька зауважень граматичного та стилістичного характеру, зокрема слово «кортикоспинальний» пишеться згідно транслітерації з латині «spinalis» через букву «і» - «кортикоспінальний», а у рисунку 3.3 не подані відсотки. Проте вказані зауваження не є принциповими та не знижують наукову і практичну цінність роботи, а у межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Чим на Вашу думку можна пояснити, що до когорти прогностичних біомаркерів відновлення рухових функцій і функціональної спроможності у осіб у відновному періоді півкульового ішемічного інсульту не ввійшов такий критерій, як бал за шкалою особистісної тривоги Спілбергера – Ханіна?
2. Чи погоджуєтесь Ви, що критерій «вік пацієнта» є універсальним для визначення

прогностичної ефективності у відновленні рухових і когнітивних функцій, функціональної спроможності та вираженості депресії?

3. Якими механізмами чи структурами Ви можете пояснити вплив саме сторони локалізації вогнища інсульту на зменшення ступеню депресії у пацієнтів у відновному періоді після півкульового церебрального ішемічного інсульту?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Міщенко Валерії Костянтинівни на тему: «Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт» є кваліфікаційним завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологічним підходом до проведення досліджень, практичною та теоретичною значущістю отриманих результатів, висновкам і рекомендаціям відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12.01.2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертації, що затверджені наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. на здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувачка кафедри невропатології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, докторка медичних наук, професор



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 16:45:39 17.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук Паєнок А.В._підписаний.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 1.5 МБ

Назва файлу без підпису: Відгук Паєнок А.В._підписаний.pdf.asice
Розмір файлу без підпису: 1.5 МБ

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

Підписувач: ПАЄНОК АНЖЕЛІКА ВОЛОДИМИРІВНА

П.І.Б.: ПАЄНОК АНЖЕЛІКА ВОЛОДИМИРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2420620740

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:39:33
17.08.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000018CB1701D47D5804

Тип носія особистого ключа: Незахищений

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований