

ВІДГУК

офіційного опонента, д-ра мед. наук, професора, в.о. завідувача кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Прокопів Марії Мирославівни 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.

За медичною та соціальною значимістю мозкові інсульти є найбільш актуальною проблемою сьогодення. Вони займають четверте місце у загальному тягарі усіх хвороб та другу позицію за смертністю серед дорослого населення. Сучасний аналіз тенденцій показує, що захворюваність на інсульт у світі зростає, погіршуються показники інвалідності та смертності. В економічно менш розвинених країнах вони на порядок вищі, що перш за все пов'язується із зростанням васкулярних факторів ризику інсульту, таких як атеросклероз судин, артеріальна гіпертензія, гіподинамія, ожиріння, тютюнопаління тощо. Незважаючи на те що інсульт — найбільш часте захворювання, яке може призвести до незворотних наслідків, лише невелика частина хворих із перенесеним інсультом перебувають під постійним спостереженням неврологів, сімейних лікарів, педіатрів, кардіологів, а їх підготовка для ведення таких пацієнтів вкрай недостатня. Динамічне спостереження за великим відсотком людей з інвалідністю після перенесеного даного захворювання з програмами реабілітації та вторинної профілактики є необхідними етапами надання допомоги хворим. При проведенні реабілітаційних заходів, головним завданням є отримання якомога кращих результатів відновлення. Однак у багатьох пацієнтів спостерігається відсутність позитивної динаміки в ході проведення реабілітації. Це зумовлює до додаткового вивчення цієї проблеми, де багато питань стосовно

відновлення пацієнтів, що перенесли МІ, залишаються дискусійними та потребують додаткового вивчення. Одним із них є визначення біомаркерів відновлення після інсульту, які дозволяють встановити прогноз відновлення та з урахуванням нього розробити найбільш ефективну реабілітаційну програму для кожного окремого пацієнта. Саме цим питанням присвячене дане наукове дослідження, що дозволить значно покращити розробку індивідуальних реабілітаційних програм та сприятиме покращенню результатів відновлення у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту.

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

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 4 від 26.04.2019). Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України за темою «Шляхи оптимізації нейрореабілітації з урахуванням функціонального стану імунонейроендокринної системи» (номер державної реєстрації 0120U002114).

Наукова новизна отриманих результатів дослідження.

В дисертаційній роботі представлено поглиблене уявлення про особливості клінічних проявів рухових, когнітивних і психоемоційних порушень у осіб у відновному періоді мозкового інсульту півкульної локалізації (МПП).

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 МПП.

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

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

Доповнені наукові дані щодо ефективності застосування реабілітації у пацієнтів у відновному періоді МПШ.

Вперше виявлені прогностичні біомаркери відновлення рухових функцій і функціональної спроможності у осіб у відновному періоді МПШ, 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.

Вперше виявлені прогностичні біомаркери відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПШ, 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 лейкоареозу за шкалою Фазекас, сторона локалізації вогнища ураження.

Вперше визначені прогностичні біомаркери, 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.

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

Теоретичне та 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 Beta-NGF рекомендовано застосування реабілітації пацієнтам у відновному періоді МПШ.

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

Результати дисертаційної роботи базуються на обстеженні 116 пацієнтів у ранньому відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту, які були розподілені на дві групи залежно від виду лікування та 30 клінічно здорових осіб відповідного віку і статі (контрольна група) з використанням сучасних клініконеврологічних, психодіагностичних, нейровізуалізаційних, біохімічних та статистичних методів дослідження, що відповідали поставленій меті та завданням дослідження і забезпечили їх повну реалізацію. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає актуальним вимогам до виконання наукових медичних досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають поставленим завданням та відображають результати дослідження. Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на засадах доказової медицини та містить сучасні й актуальні для дослідження методи, які дозволили отримати обґрунтовані та достовірні висновки. Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати результати й висновки, отримані дисертанткою, достовірними. Практичні рекомендації є корисними для практичної ланки охорони здоров'я та можуть бути впроваджені в діяльність лікувальних та реабілітаційних центрів.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 21.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019), викладена державною мовою на 197 сторінках друкованого тексту, містить 15 рисунків та 61 таблицю. Робота складається з традиційних розділів: вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що містить 183 посилання (28 - кирилицею, 155 - латиницею), 2 додатків. У вступі дисертації обґрунтована актуальність проблеми мозкового інсульту, що зумовлена його високою поширеністю, складністю лікування та важкими наслідками. Дані сучасні погляди на патогенез ішемічного інсульту, фактори ризику виникнення та відновлення після перенесеного захворювання, значення реабілітаційних заходів в програмі лікування пацієнтів та її вплив на динаміку відновлення порушених функцій у хворих. На підставі використання літературних посилань на новітні наукові дані доведено доцільність проведення представленої дисертаційної роботи. Також у вступі представлено мету та завдання дисертаційної роботи, окреслено об'єкт та предмет дослідження, сформульовано основні положення наукової новизни та практичне значення одержаних результатів, наведено перелік закладів, де результати роботи впроваджені в науковий, навчальний, лікувальний процеси та наукові форуми, де пройшли апробацію результати проведеного дослідження.

У першому розділі (огляд літератури), що складається із трьох підрозділів, Міщенко В.К. проаналізувала сучасні міжнародні та вітчизняні наукові дослідження, які засвідчують, що мозковий інсульт є глобальним тягарем для людства. Вказала світові та вітчизняні тенденції та досягнення у його діагностиці та лікуванні, проблеми, що стосуються, в першу чергу

ведення пацієнтів після гострого періоду захворювання, наголосивши на проблемах реабілітаційного лікування.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено дизайн клінічного дослідження. Дисертанткою самостійно було обстежено 116 пацієнтів у ранньому відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту, котрі були розподілені на дві групи, де пацієнти кожної отримували стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики відповідно до Уніфікованих протоколів надання медичної допомоги хворим на мозковий інсульт, (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 року), а також пацієнти групи 1 проходили курс реабілітаційного лікування; контрольну групу складало 30 клінічно здорових осіб відповідного віку і статті. Використовувалися сучасні клініконеврологічні, психодіагностичні, нейровізуалізаційні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Проведені клінічні процедури відповідали існуючим положенням про захист прав людини і біомедицини. Методи дослідження були описані ґрунтовно і послідовно, що засвідчує про обізнаність та високий професійний рівень здобувачки.

У третьому розділі дисертаційної роботи надано загальну клінічну характеристику пацієнтів у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту півкульової локалізації з акцентом на наявні у них рухові порушення і функціональну спроможність, когнітивні і психоемоційні розлади, що зустрічалися найбільш часто. У дослідженні проведено визначення у сироватці крові пацієнтів кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF, що дало можливість в подальшому оцінити функціональне відновлення хворих. Зроблено висновки, що провідними клінічними синдромами у досліджуваних хворих були рухові розлади, ураження черепних нервів, чутливі порушення, порушення вищих мозкових функцій і психоемоційні розлади. Функціональні розлади дорівнювали помірному рівню інвалідизації та помірному ступеню порушення функціональної спроможності. За

допомогою кореляційного аналізу виявлено фактори, що впливають на ступінь функціональних розладів у пацієнтів. Встановлені сильні позитивні зв'язки між бальною оцінкою за NIHSS та оцінкою недієздатності за mRS, станом когнітивних функцій у пацієнтів і рівнем кількісного вмісту Beta-NGF у крові, а також зв'язок середньої сили між вираженістю депресивних розладів і бальною оцінкою за mRS.

Четвертий розділ присвячений аналізу отриманих результатів впливу реабілітації на динаміку відновлення порушених функцій у пацієнтів. Він складається з трьох підрозділів. У першому проведено оцінку впливу реабілітації на відновлення рухових функцій та функціональної спроможності у двох досліджуваних групах пацієнтів. Встановлено, що достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення ступеню тяжкості парезу спостерігались у пацієнтів групи 1 ($p=0,010$), в той час як у пацієнтів групи 2 достовірні динамічні зміни ступеню тяжкості парезу були відсутні протягом усього періоду спостереження ($p=0,739$). Показник оцінки сили м'язів у пацієнтів групи 1 зріс з $2,72 \pm 0,08$ на першому візиті до $3,29 \pm 0,10$ на третьому ($p < 0,001$), у порівнянні з $2,72 \pm 0,09$ і $2,96 \pm 0,10$ ($p=0,138$) у пацієнтів групи 2. В усіх пацієнтів на момент початку спостереження виявлявся спастичний парез у кінцівках (оцінка за шкалою mAS). Аналіз динаміки коливань середніх значень показників спастичності показав достовірні зміни середнього балу у вигляді його зменшення з $1,26 \pm 0,06$ до $0,33 \pm 0,06$ ($p < 0,001$) у групі 1 протягом усього періоду дослідження, в той час як у групі 2 статистично значимі динамічні зміни середнього балу за mAS були зареєстровані в період між візитами 2 і 3 ($p=0,011$), а також в період між візитами 1 та 3 ($p=0,011$). Порівняння динаміки змін середніх значень показників за модифікованою шкалою Ашворта вказав на краще відновлення у пацієнтів 1-ї групи (зниження на $0,98 \pm 0,09$ балів) у порівнянні до 2-ї групи ($0,23 \pm 0,07$ бали). Отже, на кінець дослідження (90-й день) у групі 1 відновлення рухових функцій та функціональної спроможності відбувалось достовірно швидше за показниками оцінки м'язової сили ($p < 0,001$), спастичності за mAS ($p=0,002$),

активності у щоденому житті за Barthel ADL Index ($p=0,002$), функціональної спроможності за mRS ($p<0,001$).

Другий підрозділ присвячений оцінці впливу реабілітації на відновлення когнітивних функцій і психоемоційного стану пацієнтів. Дослідження динаміки коливань середніх значень когнітивних відхилень за MMSE показало, що в групі 1 середній бал збільшився з $24,99\pm 0,15$ до $26,90\pm 0,13$, тобто на $1,62\pm 0,13$ у порівнянні з $1,14\pm 0,29$ в групі 2 ($p<0,001$). Дослідження психоемоційного стану показало, що по завершенню дослідження порівняння динаміки змін середніх значень показників депресивних порушень за HDRS у групі 1 зменшився на $2,85\pm 0,21$, а в групі 2 - на $1,17\pm 0,10$. Також у пацієнтів групи 1 середній бал тривоги за STAI SA зменшився на $6,97\pm 1,12$ та $2,13\pm 0,84$ у порівнянні до $1,39\pm 0,71$ у групі 2. Отримані дані свідчать, що достовірне швидше зменшення проявів реактивної ($p<0,001$) та особистісної ($p<0,001$) тривоги було в групі 1. У наступному підрозділі проводилася оцінка впливу реабілітації на динаміку змін кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів у відновному періоді інсульту. Аналіз результатів порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів показав, що достовірно ($p<0,001$) швидше збільшення нейротрофічного фактору було зареєстровано лише серед осіб, які пройшли курс реабілітаційного лікування. Так середній показник кількісного вмісту Beta-NGF в групі 1 в період між візитом 1 та 2 в середньому збільшувався на $19,84\pm 0,33$ пг/мл, в групі 2 лише на $1,04\pm 0,11$ пг/мл.

Таким чином, отримані та описані у розділах 3 і 4 результати дали можливість авторці дослідження у п'ятому розділі провести регресійний аналіз і виявити найбільш впливові біомаркери, що визначають відновлення порушених функцій у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту півкульної локалізації. Було встановлено, що в якості біомаркера відновлення моторних функцій і функціональної незалежності можуть виступати наступні

показники: вік пацієнта, кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, тяжкість неврологічного дефіциту (за NIHSS), розмір вогнища інсульту, показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, показник тяжкості депресивних порушень (за HDRS), показник ступеню реактивної тривоги (за шкалою STAI SA). В якості біомаркера відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді можуть виступати: кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові, ступінь лейкоареозу (за шкалою Фазекас), сторона локалізації вогнища ураження, показник тяжкості депресивних порушень (за HDRS), функціональна спроможність (за Barthel ADL Index), вік пацієнта. Біомаркерами прогнозу вираженості депресивних порушень можуть виступати наступні показники: бал за Barthel ADL Index у відновному періоді мозкового інсульту, бал за NIHSS, вік пацієнта, оцінка функціональної спроможності за mRS, сторона локалізації інсульту. В якості біомаркера, який прогнозує зменшення вираженості реактивної тривоги можуть виступати: оцінка функціональної спроможності за mRS та вираженість тяжкості інсульту за NIHSS.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор коротко виклала отримані результати та зробила їх аналіз.

Висновки відповідають поставленій меті і завданням, витікають з отриманих результатів роботи та є підґрунтям для розроблених практичних рекомендацій.

Дисертаційна робота Міщенко Валерії Костянтинівни, що виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти, Харківському національному медичному університеті під керівництвом д. мед. н., професора Малахова Володимира Олександровича є самостійною науковою працею. Обсяг матеріалу і рівень дослідження відповідають завданням роботи. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати дисертації викладені у 7 наукових працях, з них 3 статті у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України та 1 - у виданні, що

індексоване в наукометричній базі WoS, 2 публікації у матеріалах наукових конференцій та 1 авторському праві на твір: Навчальний план та програма циклу спеціалізації «Фізична та реабілітаційна медицина». Результати дослідження можуть слугувати базою для розробки нових клінічних протоколів і настанов, алгоритмів щодо лікувальної тактики та реабілітації пацієнтів з ішемічним інсультом головного мозку.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

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

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота Міщенко Валерії Костянтинівни заслуговує на загальну позитивну оцінку, принципових зауважень щодо дисертаційної роботи немає. Разом з тим, в ході рецензування виникли деякі зауважень, які не є принциповими та не знижують наукову та практичну значущість роботи: 1) розділи 3 та 4, що присвячені результатам власних досліджень, містять дуже велику базу цифрової інформації, переобтяжені цифрами, містять 50 таблиць – це дещо ускладнює сприйняття інформації; 2) в тексті зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки.

Після аналізу дисертаційної роботи в межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. У дослідження Ви включали пацієнтів з ішемічним інсультом півкульової локалізації. Це були пацієнти з враженням лише переднього циркулярного судинного басейну, чи і заднього?

2. Яким чином Ви можете пояснити встановлений зв'язок між порушеннями когнітивних функцій та їх відновленням з кількісним вмістом нейротрофічного фактору Beta-NGF у пацієнтів з ішемічним інсультом?
3. Поясніть яким чином реабілітація пацієнтів з ішемічним інсультом сприяє достовірному збільшенню кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові.
4. Яка саме кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань є прогностично значимою для відновлення рухових функцій і функціональної незалежності у пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Міщенко Валерії Костянтинівни «Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт» є кваліфікаційним завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологічним підходом до проведення досліджень, практичною і 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, затвердженими наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р., які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Нервові хвороби»).

Офіційний опонент: д-р мед. наук,
професор, в.о. завідувача кафедри
неврології Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця



Прокопів М. М.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 19:47:52 14.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук опонента Прокопів М.М..docx.xml

Розмір файлу з підписом: 17.1 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук опонента Прокопів М.М..docx

Розмір файлу без підпису: 33.5 КБ

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

Підписувач: ПРОКОПІВ МАРІЯ МИРОСЛАВІВНА

П.І.Б.: ПРОКОПІВ МАРІЯ МИРОСЛАВІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2130121006

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 19:47:49
14.08.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000A520C01328E3804

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис XML-файла (XAdES)

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

Сертифікат: Кваліфікований