

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувача відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України» Міщенко Владислава Миколайовича на дисертаційну роботу Заєць Вікторії Віталіївни «Порушення серцевого ритму і провідності та когнітивні розлади в постінсультному періоді: оптимізація діагностики та лікування», яка подана для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації.

Мозкові інсульти (МІ) відносяться до найбільш соціально значущих хвороб сьогодення, що пов'язано з їх широкою розповсюдженістю, високим рівнем інвалідизації та смертності. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, що МІ кожного року вражає близько 18-19 млн. осіб, в тому числі до 5 млн. випадків із летальними наслідками. Це означає, кожні дві секунди розвивається випадок інсульту. У країнах Європейського Союзу щорічно відбувається до 1,75 млн. випадків МІ. В Україні - понад 130 тис. МІ, при цьому показник смертності в їх наслідок перевищує показники країн Європи.

У більшості пацієнтів після МІ розвиваються когнітивні та психоемоційні порушення, які суттєво впливають на темпи відновлення неврологічних порушень. Когнітивні порушення (КП) зустрічаються у 20-80% пацієнтів після перенесеного інсульту залежно від країни, особливостей вибірки та діагностичних критеріїв, застосованих при проведенні досліджень. А поширеність найтяжкої форми КП – деменцій у 3,5-5,8 разів вище у них, аніж в популяції населення.

Приблизно в однієї третини усіх людей, які перенесли інсульт, через деякий час після інсульту будуть проявлятися симптоми депресії. У багатьох дослідженнях повідомляється, що найвища частота післяінсультної депресії

(ПД) може проявлятися протягом перших трьох-шести місяців після інсульту, а в інших дослідженнях із тривалішим періодом спостереження повідомлялося про нові епізоди ПД, які проявлялися через два роки після інсульту.

Тому останніми роками увага багатьох дослідників прикута до цих проблем. У 2021 році вперше були надруковані Канадські рекомендації по діагностиці та лікуванню когнітивних та психоемоційних порушень після МІ.

У 2023 році Наказом МОЗ України була затверджена Клінічна настанова, заснована на доказах «Настрій, когніція та відчуття втоми/знесилення після інсульту».

Але в цих настановах мова йшла про всі МІ незалежно від їх підтипу. Мало відомо про особливості когнітивних та психоемоційних розладів ц пацієнтів з порушенням серцевого ритму та провідності.

Тому дисертаційна робота Заєць В.В., яка присвячена визначенню особливостей когнітивних та психоемоційних порушень та їх корекції у відновному періоді ішемічних інсультів у пацієнтів з порушеннями серцевого ритму та провідності є актуальною науковою, медичною та соціально-економічною проблемою сучасної кардіоневрології.

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

Дисертаційна робота затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Полтавського державного медичного університету протокол № 1 від 17 жовтня 2022 року. Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідних роботи кафедри нервових хвороб «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи» (номер державної реєстрації 0120U 104165) та «Нейро-психологічні особливості больових феноменів при органічних ураженнях нервової системи та психіки внаслідок бойових дій» (номер державної реєстрації 0124U 003351).

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації. Автором особисто проведений літературний

пошук і узагальнення його результатів для визначення напрямків дослідження, сформульовані мета, завдання дослідження та методичні підходи до їх вирішення, проведений підбір пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів. Автором, під керівництвом наукового керівника проаналізовані результати дослідження, виконана статистична обробка матеріалу, особисто сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота, підготовлені до друку наукові праці, які відображають основні положення дисертаційної роботи. У наукових розробках, які відображені в публікаціях спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною. Запозичених ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Чотири завдання дослідження повністю відповідають меті роботи. Для виконання поставленої мети у роботі були застосовані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження. На основі проведеного дослідження дисертант зробила обґрунтовані висновки, що логічно впливають зі змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, у лікувальний процес комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», комунального підприємства «1-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», комунального підприємства «2-А міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», комунального підприємства «3-Я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

Наукова новизна отриманих результатів полягає у визначенні особливостей нейрокогнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту з фібриляцією передсердь (ФП) та атріовентрикулярною блокадою (АВБ) 2 ст. типу Мобітц І.

Автором виявлені фактори, що асоціюються з когнітивними розладами (КР) за шкалою МоСА у відновному періоді ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з ФП.

В проспективному дослідженні вивчені особливості змін когнітивного статусу та з'ясовані фактори, що впливають на негативну динаміку когнітивного функціонування протягом першого року після розвитку ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з ФП.

Вперше розроблені ефективні методи превентивно-терапевтичної корекції когнітивного погіршення протягом відновного періоду ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з ФП.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що автором встановлена необхідність динамічного психодіагностичного спостереження протягом року за пацієнтами з ФП та АВБ 2 ст. типу Мобітц І, що перенесли МІ.

Встановлені групи пацієнтів з «когнітивним погіршенням» протягом року після інсульту.

Автор показала, що пацієнти з ФП, які мають фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) менше 49% та (або) розмір лівого передсердя більше 42 мм є групою ризику щодо погіршення когнітивних функцій протягом першого року після розвитку ішемічних нелакунарних інсультів.

Пацієнтам з ФП та ФВЛШ менше 49%, з метою профілактики негативних змін когнітивного функціонування у відновному періоді ішемічних нелакунарних інсультів, доцільно, поряд з стандартною терапією, призначення сакубітрилу/вальсартану по 100 мг двічі на день протягом шести місяців.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 наукових праці, з них – 1 у фаховому журналі, рекомендованому ДАК МОН України, 1 у науковому періодичному виданні, включеному до науково-метричної бази Web of Science 2 – у наукових періодичних виданнях, включених до науково-метричної бази Scopus, 4 публікації в матеріалах конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 225 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про загальну характеристику пацієнтів, методи їх обстеження та лікування, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 139 таблицями, 4 рисунками і 1 формулою. Бібліографічний список викладений на 31 сторінці та включає 272 джерел, серед яких 268 – латиницею.

Вступ дисертації розкриває актуальність роботи, у ньому викладено наукову новизну роботи, практичну значимість, мету та 4 завдання роботи, результати впровадження, наведено результати апробації результатів, перелік публікацій.

Перший розділ дисертації присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо досліджуваної теми. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку досліджень та ілюструє знання сучасної вітчизняної та закордонної літератури. Розділ викладено всього на 18 сторінках машинописного тексту, він складається із 4 підрозділів.

У **другому розділі** дисертації проведено опис дизайну, матеріалу та методів дослідження. Дизайн дослідження: відкрите, нерандомізоване, порівняльне, моноцентрове. Перший етап передбачав крос-секційне дослідження когнітивного статусу та факторів, що асоціюються з його порушеннями у пацієнтів з ФП та АВБ II ст. протягом перших шести місяців після ішемічного інсульту. Другий етап дослідження мав проспективний дизайн і включав вивчення щоквартальної динаміки когнітивних показників та визначення предикторів, що впливають на зміни когнітивного стану протягом першого року після ішемічних інсультів у пацієнтів з ФП. Виділялися такі когнітивні наслідки: «Когнітивне покращення» та «Когнітивне погіршення» - підвищення та зменшення під час повторного візиту показників будь-якого когнітивного тесту на 1 бал і більше, порівняно з попереднім візитом. Третій етап дослідження мав проспективний дизайн і включав вивчення динаміки когнітивних показників, ФВЛШ та психоемоційних характеристик протягом

відновного періоду ішемічних інсультів у пацієнтів з ФП та ФВЛШ менше 49% на фоні шестимісячного прийому сакубітрилу/валсартану. У крос-секційне дослідження включено 63 пацієнти з персистуючою (пароксизмальною) формою ФП, 40 пацієнтів з постійною формою ФП, 23 пацієнти з АВБ II ст. та 41 пацієнт з синусовим серцевим ритмом (ССР). Проспективне дослідження динаміки когнітивного функціонування виконано із залученням 40 пацієнтів з персистуючою (пароксизмальною) формою ФП, 25 пацієнтів з постійною формою ФП та 29 пацієнтів з ССР. В дослідження шестимісячного прийому сакубітрилу/валсартану включено 39 пацієнтів контрольної групи, які приймали протокольну терапію та 14 пацієнтів групи спостереження, які поряд з протоковою терапією приймали сакубітрил/валсартан по 100 мг двічі на день.

В роботі біли застосовані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження: збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження; когнітивних функцій (коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), тест малювання годинника (ТМГ), батарея тестів для оцінки лобної дисфункції (БТОЛД)); психоемоційних порушень (госпітальна шкала тривоги і депресії, шкала тяжкості втоми (FSS), Пітсбурзькій опитувальник індексу якості сну); біохімічні: ліпідограма крові; інструментальні – ехокардіографія, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія головного мозку; статистичні.

Цей розділ викладено на 14 сторінках машинописного тексту. Він складається із 3 підрозділів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений крос-секційному дослідженню особливостей когнітивного статусу і факторам, що асоціюються з КР у відновному періоді ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з ФП та АВБ II ст. Дисертант показала, що у пацієнтів з персистуючою (пароксизмальною) та з постійною ФП, порівняно з пацієнтами з ССР, діагностуються достовірно гірші показники шкали МоСА, ТМГ, БТОЛД, а також достовірно гірші показники наступних доменів шкали МоСА: «Зорово-конструктивні та виконавчі навички», «Називання», «Абстракція», «Відкладене

повторення», «Орієнтація». У пацієнтів з персистуючою (пароксизмальною) ФП та з постійною ФП, порівняно з пацієнтами з ССР, достовірно частіше діагностуються КР за шкалою МоСА. У пацієнтів з АВБ II ст., порівняно з пацієнтами з ССР, діагностуються достовірно гірші показники БТОЛД. Серед пацієнтів з персистуючою (пароксизмальною) ФП як і серед пацієнтів з постійною ФП, наявність КР за шкалою МоСА асоціюється з достовірно довшою тривалістю ФП з моменту її діагностування, порівняно з пацієнтами без КР та з достовірно вищою частотою випадків лейкоареозу більше 2-х балів за шкалою Фазекаса. Серед пацієнтів з персистуючою (пароксизмальною) ФП, наявність КР за шкалою МоСА асоціюється з достовірно більшими об'ємами супратенторіальних гемісферальних інсультів.

Цей розділ викладено на 35 сторінках машинописного тексту, він складається із 3 підрозділів. Його ілюстровано 48 таблицями.

В четвертому розділі дисертації вивчалася динаміка показників когнітивного функціонування протягом відновного періоду ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з ФП.

Цей розділ викладено на 25 сторінках машинописного тексту та складається з 2 підрозділів, ілюстровано 29 таблицями.

Автор показала, що у пацієнтів з обома формами ФП, порівняно з пацієнтами з ССР, протягом першого року після інсульту достовірно частіше діагностується «Когнітивне погіршення» за шкалою MMSE, за шкалою МоСА, за ТМГ та за БТОЛД. У пацієнтів з персистуючою (пароксизмальною) ФП, порівняно з пацієнтами з РСР, достовірно рідше діагностується «Когнітивне покращення» в доменах «Відкладене повторення» та «Орієнтація» шкали МоСА. У пацієнтів з обома формами ФП достовірно частіше діагностується «Когнітивне погіршення» в домені «Зорово-конструктивні та виконавчі навички» шкали МоСА. Аналіз змін абсолютних показників когнітивних шкал виявив достовірно гіршу динаміку у пацієнтів з персистуючою (пароксизмальною) ФП та у пацієнтів з постійною ФП, порівняно з пацієнтами з ССР.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений проспективному вивченню предикторів когнітивного погіршення протягом першого року після ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з ФП.

Розділ викладено на 43 сторінках машинописного тексту та складається з 2 підрозділів, ілюстровано 48 таблицями та 4 рисунками.

Автор показала, що лейкоареоз за шкалою Фазекаса більше 2-х балів асоціюється з достовірним підвищенням ймовірності розвитку «Когнітивного погіршення» за шкалами MMSE, MoCA та за БТОЛД. Зменшення показників ФВЛШ на 1% асоціюється з достовірним підвищенням ймовірності діагностування «Когнітивного погіршення» за шкалами MMSE, MoCA та за ТМГ. Збільшення показників розміру лівого передсердя (РЛП) на 1 мм асоціюється з достовірним підвищенням ймовірності діагностування «Когнітивного погіршення» за шкалами MMSE, MoCA, за ТМГ та за БТОЛД. За результатами ROC-аналізу виявлено, що протягом відновного періоду ішемічних інсультів у пацієнтів з ФП добру прогностичну цінність щодо розвитку «Когнітивного погіршення» мають показники ФВЛШ та РЛП. В прогностичній моделі виникнення «Когнітивного погіршення» залежно від показника РЛП, оптимальне значення останнього при застосуванні усіх когнітивних тестів є ідентичним – більше 42 мм. В прогностичній же моделі виникнення «Когнітивного погіршення» залежно від показника ФВЛШ, оптимальне значення останнього є різним, залежно від когнітивного тесту – при застосуванні шкали MoCA та ТМГ – менше 49%, а при застосуванні шкали MMSE – менше 43%.

Шостий розділ дисертаційної роботи присвячений превентивно-терапевтичній корекції когнітивних розладів у відновному періоді ішемічних нелакунарних інсультів у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Шестимісячний прийом сакубітрилу/валсартану пацієнтами з ФП протягом відновного періоду ішемічного нелакунарного інсульту, порівняно з контрольною групою, асоціюється з достовірним зменшенням відносного ризику розвитку «Когнітивного погіршення» - за шкалою MoCA, за ТМГ, а за шкалою MMSE та

за БТОЛД, з достовірно кращою динамікою абсолютних показників шкали MMSE, шкали MoCA та ТМГ, та з достовірним зниженням відносного ризику діагностування втоми за шкалою FSS. Крім того, прийом сакубітрилу/валсартану асоціюється з достовірним збільшенням показника ФВЛШ, порівняно з його початковими значеннями, тоді як в контрольній групі пацієнтів подібної закономірності не виявлено.

Розділ викладено на 11 сторінках машинописного тексту та складається з 2 підрозділів, ілюстровано 14 таблицями.

Сьомий розділ роботи «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» викладено на 25 сторінках машинописного тексту. Результати роботи наведені в повному обсязі у цьому розділі та статистично вірогідні.

4 висновка роботи та 4 практичні рекомендації зроблені на підставі отриманих у дослідженні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал і відповідають завданням дослідження.

Дисертаційна робота Заєць В.В. «Порушення серцевого ритму і провідності та когнітивні розлади в постінсультному періоді: оптимізація діагностики та лікування», є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень щодо змісту й оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає. Проте прошу автора надати відповіді на запитання та зробити деякі зауваження:

1. Чому для корекції нейрокогнітивних порушень Ви використовували препарат сакубітрил/валсартан?

2. Чи були когнітивні порушення у обстежених Вами пацієнтів ще до розвитку МІ?

Бажано було б провести та представити клініко-неврологічні обстеження пацієнтів. У роботі виявлені деякі орфографічні, стилістичні та пунктуаційні помилки. В цілому текст дисертації викладено чітко, логічно, гарною мовою.

Наведені вище запитання та зауваження не є принциповими та не зменшують науково-практичну значимість роботи.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота аспірантки Заєць В.В. «Порушення серцевого ритму і провідності та когнітивні розлади в постінсультному періоді: оптимізація діагностики та лікування», є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Автору вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Заєць В.В. «Порушення серцевого ритму і провідності та когнітивні розлади в постінсультному періоді: оптимізація діагностики та лікування» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

Дисертантка Заєць В.В. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент –
доктор медичних наук, старший
науковий співробітник,
завідувач відділу судинної патології
головного мозку та реабілітації
ДУ «ІНПН ім. П.В. Волошина
НАМНУ»

В.М. Міщенко