

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувачки
кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології**

Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Міщенко Тамари Сергіївни на дисертаційну роботу

**Гавловської Ярослави Юріївни «Оптимізація відновлення рухових та
когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану**

системи гемостазу», подану на здобуття наукового ступеня доктора

філософії за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність обраної теми дисертації. Мозковий інсульт (МІ) є однією із основних причин смертності та інвалідизації населення земної кулі. Щорічно у світі реєструється близько 17 мільйонів випадків інсульту, із них 6 мільйонів осіб помирають від інсульту та його ускладнень. Актуальна ця проблема і для України, в якій щорічно фіксують більше 120 тис. нових випадків інсульту.

На сьогодні відомо про фактори ризику, патогенез МІ, розроблено критерії його діагностики, стратегії лікування та профілактики. Незважаючи на значні успіхи у розробці нових методів лікування, ще високими залишаються показники смертності та інвалідизації. Тому продовжується пошук нових патогенетичних механізмів розвитку та прогресування МІ, на основі яких можуть бути запропоновані сучасні підходи до лікування та реабілітації.

Тому дисертаційна робота Гавловської Я. Ю., яка присвячена оптимізації відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану системи гемостазу, є актуальною проблемою сучасної ангіоневрології

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету № 0120U105395 «Вплив комплексної фізичної реабілітації на моторні, когнітивні й психоемоційні порушення при гострій цереброваскулярній

патології: оптимізація діагностики, прогнозування та лікування диференційованого підходу». Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Полтавського державного медичного університету (протокол №3 від 11.12.2019), на засіданні Проблемної комісії з терапевтичних дисциплін Полтавського державного медичного університету (Протокол №3 від 05.11.2019 року).

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації полягає у виборі актуальної теми дослідження та виборі основної ідеї дисертаційної роботи. Здобувачем особисто проведено аналіз літературних джерел за даною темою, сформовано мету, завдання дослідження, проведено клініко – неврологічні, нейропсихологічні та гемостазіологічні дослідження, здійснено статистичну обробку матеріалу, науковий аналіз отриманих результатів, впроваджено у лікувальний процес. Автором написано всі розділи дисертаційної роботи та підготовлені до друку наукові праці.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. П'ять завдань дослідження повністю відповідають меті дослідження. У дослідження було включено 69 пацієнтів в гострій стадії ішемічного МІ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб без перенесених гострих порушень мозкового кровообігу. Пацієнти були розділені на 2 групи в залежності від методу лікування (застосування тромболітичної терапії та без неї). Кожна група пацієнтів була розділена на 2 підгрупи в залежності від підтипу ішемічного інсульту (атеротромботичний, кардіоемболічний).

Для виконання поставленої мети у роботі були застосовані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження.

На основі проведеного дослідження дисертант зробив обґрунтовані й повні висновки, що логічно впливають зі змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

Наукова новизна отриманих результатів дисертації.

Автором поглиблено уявлення про клінічні особливості відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту в залежності від його підтипу та методу медикаментозної терапії. Показано вплив тромболітичної терапії на відновлення рухових та когнітивних порушень у обстежених пацієнтів.

Дисертантом продемонстровано взаємозв'язок між динамікою змін показників системи гемостазу, зі ступенем клінічної тяжкості, функціональної залежності, порушенням життєдіяльності та когнітивними функціями протягом перших 14 днів гострого періоду ішемічного інсульту.

Представляє інтерес одержані дані відносно рівня концентрації BDNF на 1 добу ішемічного інсульту – як маркера розвитку когнітивних порушень після ішемічного інсульту. Дисертантом виявлено корелятивні асоціації між рівнем біомаркеру відновлення нервової тканини BDNF та гемостазіологічними показниками.

Автором визначено прогностичні показники стану системи гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту, ступеню функціональної залежності, когнітивних функцій.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дослідження надали можливість оптимізувати тактику ведення пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту шляхом використання прогностичної моделі ризику розвитку когнітивних порушень за клініко-параклінічними показниками та дозволяють використовувати параметри стану системи гемостазу для прогнозу відновлення пацієнтів з ішемічним інсультом у гострому періоді.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи відображені у 9 наукових працях, із яких 2 публікації у виданнях бази даних Scopus, 3 статті у фахових виданнях України категорії Б та 4 тез доповідей на Всеукраїнських науково-практичних конференціях.

За результатами дисертації створена технологія: Оцінка ризику розвитку когнітивних розладів в гострому періоді ішемічного інсульту (Державний реєстраційний номер 0623U000094).

Результати роботи впроваджені у лікувально – діагностичний процес Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Центру неврології та реабілітації «Lytvynenko clinic» Товариства з обмеженою відповідальністю «Медконтинент» м. Полтава, Комунального підприємства «Полтавська центральна районна лікарня Полтавської міської ради», Комунального підприємства «Миргородська лікарня інтенсивного лікування» Миргородської міської ради, Комунального підприємства «Решетилівська центральна районна лікарня Решетилівської районної ради Полтавської області», Комунального підприємства «Великобагачанська центральна лікарня Великобагачанської селищної ради Полтавської області», комунального некомерційного підприємства «Лікарня інтенсивного лікування «Кременчуцька», навчальний процес кафедри неврології і рефлексотерапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Структура та зміст дисертації. Дисертація є рукописом, представленим на 220 сторінках комп'ютерного тексту, що складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел, додатків. Текст дисертації містить 34 таблиці, 21 рисунок. Список літератури, представлений на 32 сторінках, включає 250 літературних джерел, з яких 48 кирилицею та 202 латиницею.

Вступ дисертації розкриває актуальність роботи, визначає мету і завдання дослідження, у ньому викладено наукову новизну роботи, практичну значимість, мету та 5 завдань роботи, результати впровадження, наведено результати апробації результатів, перелік публікацій.

Перший розділ дисертації – літературний огляд включає інформацію про сучасний стан проблеми ішемічного інсульту, про біомаркери відновлення моторних та когнітивних функцій внаслідок МІ, про сучасні методи лікування ішемічного інсульту. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку досліджень та ілюструє знання сучасної вітчизняної та закордонної літератури. Розділ викладено на 20 сторінках машинописного тексту, він складається із 4 підрозділів.

У другому розділі дисертації міститься вичерпна інформація про дизайн дослідження та методологію його виконання, матеріали і методи дослідження. Цей розділ викладено на 14 сторінках машинописного тексту. Він складається із 3 підрозділів.

Слід відмітити, що групи пацієнтів, включених в дослідження, були суттєво різними за кількістю.

Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне, клініко – неврологічне обстеження в гострому періоді кардіоеMBOLічного та атеросклеротичного ішемічного інсульту з використанням шкал NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), шкали Ренкіна (mRS), індексу Бартел (ІБ), MMSE (Mini – Mental State Examination); лабораторні: розширена коагулограма (протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, міжнародне нормалізоване відношення, тромбіновий час, концентрація фібриногену, концентрація розчинних фібрин – мономерних комплексів), агрегатограма (ступінь, швидкість та час агрегації, вміст тромбоцитів), визначення концентрації BDNF твердофазним імуноферментним методом, нейровізуалізаційні (комп'ютерна томографія, магнітно – резонансна томографія), статистичні.

Третій розділ присвячений вивченню динаміки клінічного перебігу гострого періоду ішемічного інсульту. Цей розділ викладено на 9 сторінках машинописного тексту і складається із 3-х підрозділів. Його ілюстровано 3 таблицями та 3 рисунками. Автор оцінює динаміку неврологічних порушень за допомогою шкали NIHSS. На нашу думку, цей розділ роботи бажано було б

розширити за рахунок більш детальної оцінки неврологічного статусу пацієнтів.

Дисертант показала, що підтип інсульту (атеротромботичний, кардіоемболічний) суттєво не впливав на динаміку відновлення неврологічного дефіциту та активності повсякденного життя при використанні різних методах медикаментозного лікування.

Четвертий розділ присвячений вивченню відновлення рухових функцій у пацієнтів із ішемічним інсультом у гострому періоді. Цей розділ викладено на 14 сторінках машинописного тексту та складається з 3-х підрозділів, ілюстровано 9 таблицями та 3 рисунками. У цьому розділі дисертації представлена порівняльна характеристика відновлення рухових функцій залежно від методу медикаментозної терапії та підтипу ішемічного МІ. Відновлення рухових функцій автор оцінювала в динаміці на 1 та 14 добу за допомогою індексу Бартела та шкали Ренкіна. Дисертант прийшла до висновку, що тромболітична терапія (сТЛТ) суттєво впливала на динаміку відновлення неврологічного дефіциту, а підтип інсульту – не впливав.

П'ятий розділ дисертації присвячено вивченню відновлення когнітивних функцій у пацієнтів із ішемічним інсультом у гострому періоді. Виділено біомаркери відновлення когнітивних функцій. Цей розділ викладено на 31 сторінках машинописного тексту. Він складається з 4-х підрозділів. Його ілюстровано 11 таблицями та 11 рисунками. Стан когнітивних функцій було оцінено за допомогою шкали MMSE.

Дисертант показала, що на 1 та 14 добу гострого періоду ішемічного інсульту в обох групах медикаментозного лікування доведено достовірне зниження загального балу MMSE та балу за субшкалою «увага і рахунок» порівняно з контрольною групою. На 14 добу при застосуванні сТЛТ визначено збільшення частки пацієнтів без когнітивних розладів, зростання балу MMSE, балів за субшкалами «запам'ятовування» та «сприйняття і пам'ять». У пацієнтів без сТЛТ встановлено виключно зростання балу за субшкалою «запам'ятовування» без статистично значущих змін загального балу

MMSE. При цьому підтип інсульту (атеротромботичний, кардіоемболічний) не впливав на динаміку відновлення когнітивних функцій при різних методах медикаментозного лікування.

В четвертому підрозділі представлено результати визначення нейротрофічного фактору BDNF та його взаєзв'язок із станом когнітивних функцій. Автор показала, що на 1 добу ішемічного інсульту в обох групах медикаментозного лікування концентрація BDNF в крові була достовірно нижчою порівняно з показником у контрольній групі. Встановлено, що атеротромботичний інсульт та рівень концентрації BDNF на 1 добу є прогностичним фактором розвитку когнітивних розладів у перші 14 діб гострого періоду ішемічного інсульту незалежно від типу медикаментозної терапії.

У шостому розділі дисертаційної роботи автор представляє особливості стану гемостазу у гострому періоді ішемічного інсульту. Цей розділ викладено на 21 сторінках машинописного тексту. Він складається з 3-х підрозділів. Його ілюстровано 5 таблицями 4 рисунками.

Акцент в роботі було здійснено на вивчення коагуляційного гемостазу в динаміці на 1 та 14 добу гострого періоду ішемічного інсульту в різних групах пацієнтів. Динаміка показників коагулограми свідчила про нормалізація стану коагуляційного гемостазу та зниження ризику розвитку ДВЗ синдрому у пацієнтів які одержували сТЛТ. У групі без застосування сТЛТ залишався ризик розвитку ДВЗ синдрому. У гострому періоді атеротромботичного інсульту на 14 добу зростала концентрація РФМК порівняно з кардіоемболічним інсультом при обох методах лікування. Стан мікроциркуляторного гемостазу не залежав від методу лікування та підтипу інсульту.

Сьомий розділ роботи присвячено вивченню зв'язку стану системи гемостазу із відновленням рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту. Цей розділ викладено на 13 сторінках машинописного тексту. Він складається з 2-х підрозділів. Його ілюстровано 11 таблицями та 5

рисунками. На основі проведення кореляційного аналізу між всіма групами досліджуваних показників встановлено, що основними прогностичними показниками стану системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту у перші 14 днів гострого періоду ішемічного інсульту визначено концентрацію фібриногену, тромбіновий час, ступінь агрегації тромбоцитів. На ступінь функціональної залежності впливали концентрація фібриногену, активований частковий тромбопластиновий час, ступінь агрегації тромбоцитів. Для нормалізації концентрації BDNF в крові – час агрегації тромбоцитів. Показано, що на ступінь відновлення когнітивних функцій впливає концентрація РФМК в крові.

Шість **висновків роботи** та п'ять **практичних рекомендацій** зроблені на підставі отриманих у дослідженні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал і відповідають завданням дослідження.

Дисертаційна робота Гавловської Я. Ю. 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 деякі запитання:

1) Чи впливали такі фактори як: рівень когнітивних функцій до розвитку інсульту, вік пацієнта, наявність цукрового діабету, локалізації вогнища на відновлення когнітивних функцій у обстежених пацієнтів?

2) Чи були у Ваших пацієнтів ускладнення при проведенні тромболітичної терапії?

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

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гавловської Ярослави Юріївни «Оптимізація відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану системи гемостазу» є завершеним науковим дослідженням, містить нові науково обґрунтовані результати, має важливе значення для сучасної медичної науки.

Аналіз роботи дозволяє стверджувати, що автору вдалось підготувати власне завершене дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота Гавловської Ярослави Юріївни «Оптимізація відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану системи гемостазу» повністю відповідає вимогам пунктів 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 06 березня 2019 р. № 167 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент –

**доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри неврології,
психіатрії, наркології та медичної психології
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна,
Головний науковий співробітник
ДУ «Інститут неврології, психіатрії
та наркології НАМН України»,
Заслужений діяч науки і техніки України**

Т. С. Міщенко



О. Грещенко