

## РЕЦЕНЗІЯ

доцента закладу вищої освіти кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Полтавського державного медичного університету, кандидат медичних наук, доцента Бойка Дмитра Івановича на дисертаційну роботу Гавловської Ярослави Юріївни “Оптимізація відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану системи гемостазу”, яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина

**Актуальність теми дисертації.** Інсульт є глобальною проблемою, актуальною як для економічно розвинених країн, так і для країн, що розвиваються, і залишається однією з основних причин інвалідності в Україні, що суттєво знижує якість життя та працездатність. Захворюваність на інсульт в Україні перевищує середній рівень захворюваності на ішемічний інсульт (ІІ) в економічно розвинених європейських країнах. Частка ІІ в загальній структурі гострих порушень мозкового кровообігу становить близько 70-80%. ІІ є однією з основних причин смерті, інвалідності та важкої дезадаптації пацієнтів. Таким чином, ІІ є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі.

ІІ – одне з найтяжчих судинних захворювань, що спричиняє параліч, порушення ходи, мовлення та пам'яті, значно підвищуючи рівень інвалідизації та смертності. Порушення рухових, сенсорних і когнітивних функцій є найпоширенішим неврологічним порушенням у пацієнтів, які перенесли інсульт. Близько 70% постінсультних пацієнтів мають труднощі у повсякденному житті.

Вважається, що механізм відновлення мозкових процесів пов'язаний з нейротрофічним фактором мозку (BDNF). Є підтвердження, що інсульт значно знижує рівень BDNF у різних зонах мозку, таких як когнітивні

функції та рухові функції. Так рівень BDNF у сироватці має потенціал прогностичної цінності у різних періодах інсульту. Ішемічний інсульт може бути серйозним ускладненням або фатальним наслідком різних патологічних процесів, найважливішими з яких є атеросклероз, артеріальна гіпертензія та зміни в системі гемостазу.

На сучасному етапі зміни в системі гемостазу розглядаються як один з маркерів ризику судинної катастрофи, які пов'язані з розвитком рухових і когнітивних порушень. Проте на сьогодні не встановлені точні зв'язки між рівнем BDNF, гемостазіологічними показниками та динамічними змінами рухових і когнітивних функцій саме в гострому періоді ішемічного інсульту, що обумовлює актуальність та доцільність тематики дисертаційного дослідження.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Тема дисертації є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Полтавського державного 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).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Завдання дисертації відповідають меті та назві роботи. Для їх виконання автором використані наступні методи дослідження: загальноклінічні, клініко – неврологічні; нейропсихологічні; лабораторні: розширена коагулограма, агрегатограма,

визначення вмісту BDNF твердофазним імуноферментним методом, нейровізуалізаційні: комп'ютерна томографія, магнітно – резонансна томографія, статистичні.

На етапі планування дослідження дисертанткою було проведено розрахунок мінімального розміру вибірки спираючись на попередні дослідження щодо клінічного перебігу ішемічного інсульту в українській популяції, що обумовлює обґрунтованість та достовірність положень, викладених у дисертаційній роботі. Було розраховано необхідний розмір вибірки при ймовірності похибки I типу 0,05, потужності 80% та відношенні пацієнтів у групі з інсультом проти контрольної 2:1, що мінімальний обсяг вибірки складатиме 86 пацієнтів, з яких 57 з ішемічним інсультом та 19 представників контрольної групи. Загалом у дослідження було включено 89 пацієнтів, які були розподілені наступним чином: група 1 (n=69) – пацієнти з ішемічним інсультом (в подальшому розподілені за методом первинної терапії та підтипом ішемічного інсульту); група 2 (n=20) – практично здорові пацієнти, що не мали в анамнезі перенесених гострих порушень мозкового кровообігу (контрольна група) відповідного віку та статі.

Дисертантка послідовно і логічно виклала встановлені факти, підтверджуючи їх відповідними статистичними розрахунками з використанням сучасних методів візуалізації, які полегшують сприйняття матеріалу. Вміст дисертації забезпечує достатнє наукове підґрунття для досягнення мети дослідження та формулювання висновків і рекомендацій, зазначених у роботі.

**Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.** Авторкою дисертації було поглиблено уявлення про клінічні особливості динаміки відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту в залежності від його підтипу та методу первинної терапії.

Дисертантка вперше продемонструвала взаємозв'язок між змінами показників коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу за даними

аналізу коагулограми та агрегатограми із рівнем клінічної тяжкості, функціональної залежності, інвалідизації та когнітивних функцій протягом перших 14 днів гострого періоду ішемічного інсульту з урахуванням клінічного підтипу та методу медикаментозної терапії. Уперше виявлено корелятивні асоціації між рівнем біомаркеру відновлення нервової тканини BDNF та гемостазіологічними показниками, а саме концентрацією РФМК та часом агрегації тромбоцитів.

Уперше шляхом регресійного аналізу побудовано прогностичну модель оцінки ризику когнітивних розладів у перші 14 днів після ішемічного інсульту за даними клініко-лабораторних показників з урахуванням підтипу інсульту та концентрації BDNF на 1 добу. Уперше здійснено шляхом ROC-аналізу визначення прогностичного рівня концентрації BDNF на 1 добу II щодо ризику розвитку когнітивних розладів у перші 14 днів.

Уперше визначено прогностичні показники стану системи гемостазу для відновлення неврологічного дефіциту, ступеню функціональної залежності, когнітивних функцій. Уперше визначено роль окремих параметрів стану системи гемостазу у відновленні пацієнтів в гострому періоді ішемічного інсульту. Було виявлено, що відновлення неврологічного дефіциту було пов'язано з концентрацією фібриногену, тромбіновим часом та ступенем агрегації тромбоцитів, функціональної залежності – з фібриногеном, АЧТЧ та ступенем агрегації тромбоцитів, концентрації BDNF в плазмі крові – з часом агрегації тромбоцитів, когнітивних функцій – концентрація РФМК.

**Практичне значення результатів дослідження.** Дисертанткою отримано нові наукові дані щодо взаємозв'язків між станом коагуляційного і мікроциркуляторного гемостазу, концентрацією BDNF в плазмі крові та рівнем відновлення рухових і когнітивних функцій, які сприяють оптимізації тактики ведення пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту.

Дисертанткою зі співавторами зареєстровано технологію оцінки ризику

розвитку когнітивних розладів в гострому періоді ішемічного інсульту за даними вимірювання концентрації BDNF в плазмі крові пацієнтів на 1 добу (PKT № 0623U000094).

Результати дисертаційної роботи були 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.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Матеріали дисертації відображені у 9 наукових працях, з яких 2 публікації у виданнях бази даних Scopus, 3 статті у фахових виданнях України категорії Б та 4 тез доповідей міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій (1 тези опубліковані у виданні бази даних Scopus).

Результати дисертаційної роботи висвітлені на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конгресах, симпозіумах та конференціях, а саме: науково – практична конференція із міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології» 12 – 13 березня 2020 року (доповідач із усною доповіддю), Всеукраїнська науково – практична конференція молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров'я» 27 листопада 2020 року (доповідач із усною доповіддю), Всеукраїнська науково-практична

конференція молодих учених «Медична наука – 2021» 3 грудня 2021 року (доповідач із усною доповіддю), науковий симпозіум із міжнародною участю «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» 7-8 жовтня 2021 року (доповідач зі стендовою доповіддю).

**Структура та зміст дисертації.** Рукопис дисертації Гавловської Я.Ю. представлений 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.

В **Анотаціях**, поданих українською та англійською мовами, коротко відображені основні положення дисертаційної роботи.

У **Вступі** дисертанткою обґрунтовано актуальність проведеного дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження; визначено об'єкт та предмет дослідження; аргументовано обрання відповідних методів дослідження; продемонстровано наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначивши свій особистий внесок; надано дані щодо впроваджень, відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікувані наукові праці за результатами дослідження. Звертає на себе увагу широке впровадження результатів дослідження.

У **Розділі 1** “Огляд літератури”, авторка послідовно і аргументовано наводить сучасні відомості про клініко-неврологічні особливості відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту, описує сучасні медикаментозні методи лікування, демонструє наявні наукові дані про маркери відновлення рухових та когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту. Авторкою чітко підкреслено ті питання, які

потребують подальших досліджень та сприяли розробки мети і завдань дисертаційної роботи.

У **Розділі 2** дисертантка надає детальний опис дизайну дослідження та клінічної характеристики його учасників. У цьому розділі представлено розширену характеристику методів використаних під час дослідження. Привертає увагу значне різноманіття статистичних методів, що застосовувалися для обробки отриманих результатів та дали змогу заключити відповідні висновки згідно з метою роботи.

**Розділ 3** рукопису дисертації розкриває особливості динамічних змін тяжкості ішемічного інсульту в перші 14 днів з урахуванням первинної терапії та підтипу. Встановлено, що незалежно від типу первинної терапії у всіх пацієнтів відмічається позитивна динаміка клінічної тяжкості.

У **Розділі 4** розкрито клінічні особливості відновлення функціональної залежності та ступеня інвалідизації у гострому періоді ішемічного інсульту. Авторкою встановлено, що відновлення рухових функцій має позитивний вектор динаміки як при проведенні системної тромболітичної терапії, так і при використанні базисної терапії. При аналізі підгруп за підтипом ішемічного інсульту у групі 1а встановлено статистично значущі зміни в обох групах. Відсутні статистично значущі відмінності показників функціональної залежності та рівня інвалідизації у групах атеротромботичного та кардіоемболічного інсульту на 1 та 14 добу після перенесеної судинної катастрофи можуть бути обумовлені невеликим обсягом цих підгруп.

У **Розділі 5** рукопису дисертації продемонстровано дані щодо відновлення когнітивної сфери загалом, а також окремих її доменів, протягом перших 14 днів ішемічного інсульту. Встановлено, що при атеротромботичному підтипі незалежно від виду первинної терапії на 14 добу зберігаються нижчі показники за субшкалами “Сприйняття і пам’ять”, “Увага і рахунок” та загальним балом MMSE порівняно з контрольною

групою, в той час як при кардіоеMBOLічному підтипі при проведенні тромболізу спостерігаються аналогічні тенденції, а при застосуванні базисної терапії утримуються нижчі рівні за субшкалою “Мова і праксис” та загального балу MMSE. У цьому розділі також представлено рівень концентрації BDNF в плазмі крові пацієнтів з ішемічним інсультом у гострому періоді, яка перебувала на зниженому рівні порівняно з контрольною групою як на 1, так і на 14 добу. Шляхом регресійного аналізу продемонстровано, що ризик когнітивних розладів на 14 добу зростає при атеротромботичному підтипі та зниженні концентрації BDNF в плазмі крові на 1 добу.

Поряд з цим дисертанткою представлено розрахунок математичної моделі для визначення граничного значення концентрації BDNF, яке дозволяє прогнозувати імовірність когнітивних порушень у гострому періоді ішемічного інсульту. Встановлено, що концентрація BDNF на 1 добу нижче 388,18 пг/мл є прогностичним фактором розвитку когнітивних розладів у перші 14 діб гострого періоду ІІ незалежно від типу медикаментозної терапії.

**В Розділ 6** надається детальна характеристика змін системи коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу в перші 14 діб гострого періоду ішемічного інсульту. Виявлено особливості стану системи гемостазу в залежності від типу первинної терапії та підтипу ішемічного інсульту.

**В Розділі 7** рукопису дисертації наведено результати кореляційного аналізу між гемостазіологічними показниками та параметрами відновлення рухових і когнітивних функцій, концентрацією BDNF у гострому періоді ішемічного інсульту. Вагоме значення продемонстрували і показники коагуляційного гемостазу – концентрації фібриногену, концентрації РФМК в крові та АЧТЧ, і мікроциркуляторно гемостазу – час і ступінь агрегації тромбоцитів.

У розділі «Аналіз та обговорення отриманих результатів» авторка всебічно і детально обговорює отримані результати, проводить аналіз і



узагальнення результатів дослідження, які суттєво розширюють і поглиблюють знання щодо відновлення рухових і когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту. Дисертантка критично розглядає отримані дані та висловлює особисті гіпотези з тематики, яка вивчається, що свідчить про глибоку обізнаність здобувача з питань роботи. У розділі представлено переконливий аналіз та послідовне, логічне зіставлення отриманих результатів з даними інших досліджень, що свідчить про достатню ерудованість здобувачки та навички критичного аналізу даних. Загалом розділ написаний грамотно, обґрунтовано.

На підставі отриманих даних дисертантом **сформульовано 6 висновків**, які є логічним наслідком з одержаних фактичних результатів, відповідають меті та завданням дослідження та достатньо висвітлені в наукових публікаціях.

**Практичні рекомендації** є науково-обґрунтованими, доступними для впровадження, відповідають завданням і меті роботи та розроблені у відповідності до отриманого фактичного матеріалу.

**Список використаних джерел**, представлений на 32 сторінках, включає 250 літературних джерел, з яких 48 кирилицею та 202 латиницею.

Завершують рукопис **Додатки** до рукопису дисертації.

**Дотримання принципів академічної доброчесності.** Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації, дисертаційна робота та первинна документація Гавловської Я.Ю. «Оптимізація

відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану системи гемостазу» були перевірені згідно з положенням. Висновки перевірок дають змогу стверджувати про відсутність академічного плагіату, фальсифікації та інших проявів академічної недоброчесності. Всі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі, належать автору.

**Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.** За результатами рецензування дисертаційної роботи Гавловської Я.Ю. не виявлено суттєвих недоліків. Дисертація відповідає всім вимогам до такого виду робіт, написана грамотно.

Під час рецензування виникли певні запитання, на які хотілося б отримати відповідь протягом дискусії:

1. Чому розраховували прогностичну значимість концентрації BDNF лише відносно відновлення когнітивних функцій, але не рухових?

2. Ви пропонуєте впровадити вимірювання концентрації BDNF на 1 добу ішемічного інсульту у закладах охорони здоров'я. Як Ви вважаєте чи доцільно це проводити всім пацієнтам з ішемічним інсультом, чи Ви можете запропонувати якісь конкретні показання?

3. Вами запропоновано рекомендації щодо аналізу не лише загального балу MMSE в гострому періоді ішемічного інсульту, а і субшкал, зокрема «увага і рахунок» та «сприйняття та пам'ять». В який момент часу це доцільно робити і як це може вплинути на тактику лікування пацієнтів?

**Висновок.** Дисертаційна робота Гавловської Ярослави Юріївни за темою «Оптимізація відновлення рухових та когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від стану системи гемостазу», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Литвиненко Наталії Володимирівни, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що розв'язує питання, яка полягає в оптимізації відновлення рухових і когнітивних функцій у гострому періоді ішемічного інсульту шляхом

удосконалення діагностики та прогнозування перебігу рухових та когнітивних розладів. Якість підготовки роботи свідчить про достатнє опанування компетентностями, необхідними для здійснення дослідницької діяльності. За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю і практичним значенням, повнотою викладу в наукових працях дисертаційна робота Гавловської Ярослави Юрїївни відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. “Про затвердження вимог до оформлення дисертації” та “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії” №44 від 12 січня 2022. (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМУ №341 від 21 березня 2022 р.), щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 “Медицина” та може бути представлена до офіційного захисту.

**Рецензент:**

Доцент ЗВО кафедри психіатрії,  
наркології та медичної психології  
Полтавського державного  
медичного університету,  
кандидат медичних наук, доцент

Дмитро БОЙКО

