

ВІДГУК

опонента – завідувача відділом судинної патології головного мозку ДУ

«Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Член-кореспондента Національної академії медичних наук України, доктора медичних наук, професора Кузнцевої С. М. на дисертаційну роботу Петренка М.С. «**Клініко-нейровізуалізаційні кореляції у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію**» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», що подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.026 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.

Шупика, яка створена відповідно до наказу МОН України № 237 від

19.02.2021

Актуальність

Дослідження змін головного мозку, що виникають як наслідок судинної патології або нейродегенерацівного процесу є важливим науковим завданням. Зв'язок між нейровізуалізаційними змінами та клінічними проявами хронічної ішемії мозку широко досліджується у нашій країні та за кордоном. У зарубіжних наукових виданнях морфологічні зміни мозку, що виникають на фоні хронічної ішемії визначаються як церебральна хвороба малих судин (Small vessel disease)

У вітчизняній літературі для позначення хронічної ішемії мозку (ХІМ) найбільш часто використовується термін «дисциркуляторна енцефалопатія».

Дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) проявляється різноманітними неврологічними, нейропсихологічними і психічними порушеннями.

Атеросклероз, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та інші хвороби, які уражают судини головного мозку відіграють важливу роль у розвитку цього захворювання.

Хвороба малих судин (ХМС) визначається як патологічний стан, що проявляється при ДЕ, і має певні нейровізуалізаційні змінами на МРТ головного мозку. Наявність у пацієнта ХМС, встановлювалася на основі МРТ дослідження за критеріями STRIVE [Joanna M Wardlaw, Eric E Smith, Geert J. Biessels Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration //Lancet Neurol.- 2013.- Vol. 12: 822–38.]

ХМС об'єднує гетерогенну групу захворювань, що відрізняються різною етіологією та патогенезом: церебральний артеріолосклероз; спорадична або старечча амілоїдна ангіопатія; спадкові або генетично обумовлені патології дрібних судин (синдроми CADASIL, CARASIL); запальна або імунологічно обумовлена хвороба дрібних судин; венозний колагеноз; інші хвороби дрібних судин
(пострадіаційна)

Найчастіший підтип ХМС – ХМС, що спостерігається у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та атеросклерозом. Цей підтип досліджувався у даній роботі а також зв'язок нейровізуалізаційних маркерів ХМС із когнітивними та руховими порушеннями.

Дана робота актуальна тим, що в ній використовувалися порівняно новітні біомаркери змін головного мозку, а саме визначався характер депонування залізовмісних молекул у головному мозку за допомогою SWI МРТ послідовності, та рівні фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку за допомогою DTI МРТ послідовності.

Дисертаційне дослідження М.С. Петренка пов'язане з плановою науково-дослідною роботою кафедри неврології і рефлексотерапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (в.о. завідувача кафедри – доктор медичних наук, професор Г.М. Чуприна) на тему «Профілактика, діагностика, комплексне лікування та реабілітація захворювань

нервової системи з використанням рефлексотерапії» з 2011–2017 рр., (номер держреєстрації 0111U002808) та «Діагностика, лікування, проведення реабілітаційних заходів з використанням методів рефлексотерапії при захворюваннях нервової системи» (номер державної реєстрації 0117U006506) - термін виконання 2018-2023 рр..

Все це доводить беззаперечну актуальність і своєчасність даної дисертаційної роботи.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх новизна

Дизайн дослідження сучасний, відповідає зasadам доказової медицини і був схвалений біоетичною експертною комісією при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Щупика. Основні наукові положення дисертації, висновки та рекомендації є обґрунтованими.

Загалом було відібрано 105 пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) з переважним ураженням малих судин (ХМС), що мали артеріальну гіпертензію та атеросклероз. Дослідження виконане на сучасному науково-методичному рівні, з використанням сучасних методів дослідження.

МРТ знімки були одержані за допомогою МР томографа Siemens 1.5 Тл MAGNETOM Espree. Сканування проводилось паралельно до передньо-задньої комісуральної лінії із використанням тривимірної очищеної градієнт-ехо послідовності високого розширення із наступними параметрами: TR/TE, 49/40; товщина зрізу - 2 мм; поле зору $20,1 \times 23,0$ см.

Для визначення характеру відкладання залізовмісних молекул у головному мозку та стану провідних шляхів головного мозку дисертантом Петренко М.С. особисто проводився аналіз SWI та DTI послідовностей у вибраних областях інтересу за допомогою програми 3D Slicer 4.7.0-2017-06-06 із використанням плагінів «segment editor» та «segment statistics».

Усі пацієнти пройшли загальноклінічне обстеження, включно із оцінкою неврологічного та соматичного статусу із вимірюванням артеріального тиску, збором анамнезу захворювання та демографічних даних, що включали: вік, стать, рівень освіти, стадію гіпертонічної хвороби, наявність порушень серцевого ритму, наявність цукрового діабету.

Вперше у вітчизняній літературі було досліджено явище легких паркінсонічних ознак (ЛПО). До ЛПО можна віднести рухові порушення характерні для патології екстрапірамідної системи, які можна виявити у пацієнтів із хронічною ішемією мозку, що при цьому не мають захворювань екстрапірамідної системи. Також ЛПО є клінічно набагато менш вираженими ніж симптоми, що виявляються при хворобі Паркінсона чи паркінсон-плус синдромах (1-7 балів при оцінці по моторній секції шкали UPDRS). (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Наразі ЛПО широко досліджуються у зарубіжних наукових виданнях

Когнітивний статус оцінювали за допомогою тесту MOCA (Montreal - Cognitive Assessment).

В рамках загальноклінічного лабораторного дослідження венозної крові натше були одержані наступні показники: гемоглобін (г/л), фібриноген (г/л), тромбіновий час (секунд), протромбіновий час (секунд), холестерин (ммоль/л), тригліцириди (ммоль/л), сечовина (ммоль/л), креатинін (мкмоль/л), аланінамінотрансфераза (АЛТ) (Од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) (Од/л).

Усім пацієнтам була проведена транскраніальна допплерографія (ТКДГ), яка проводилася проводилася за допомогою сонографа Hitachi HI VISION Ascendus.

Для статистичної обробки даних в дисертації було використано програмне забезпечення SPSS, версія 23.0. Наведений в дисертаційному дослідженні статистичний аналіз відповідає сучасним вимогам, достовірність наукових результатів, отриманих автором, не викликає сумнівів. Отримані пошукувачем результати дослідження мають високий ступінь статистичної достовірності.

Дослідження має науково новизну та практичну цінність. Вперше було досліджено явище легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС в контексті зв'язку із характером відкладання залізовмісних молекул головного мозку.

Метод аналізу гіпоінтенсивних ділянок на SWI МРТ знімках був розроблений дослідником та використаний вперше. В основі методу лежить поділ вокセルів за рівнями інтенсивності та підрахунок кількості вокセルів певної інтенсивності у досліджуваній структурі.

Вперше було виявлено зв'язок між характером депонування залізовмісних молекул в базальних ядрах та показниками транскраніальної допплерографії.

Вперше було виявлено зв'язок між рівнем фібриногену плазми та когнітивним статусом пацієнтів із ХМС залежно від характеру відкладання заліза в головному мозку.

Отримані результати можуть полегшити діагностику когнітивного зниження та легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС за рахунок комплексної оцінки лабораторних показників та нових нейровізуалізаційних маркерів, таких як депонування заліза та зниження рівня фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку.

Визначені найбільш значимі предиктори депонування залізовмісних молекул у базальних ядрах, що може бути використано як для діагностики, так і для прогнозування розвитку у пацієнтів із ХМС когнітивного зниження та легких паркінсонічних ознак.

Дисертантом вперше встановлена, важлива роль депонування заліза в базальних ядрах і його зв'язок із когнітивними та руховими порушеннями у пацієнтів із ХМС.

Основні отримані результати дисертаційної роботи є важливими для реальної клінічної практики, рекомендуються для подальшого впровадження в практику.

Оцінка дисертаційної роботи за змістом

Зміст та структура дисертаційної роботи відповідають сучасним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літературних джерел.

У Розділі 1 – літературному огляді «Церебральна хвороба малих судин — підтип дисциркуляторної енцефалопатії. Ланки патогенезу, клінічні прояви, нейровізуалізаційні маркери» проаналізовані наукові данні щодо механізмів розвитку ХМС та змін мозку притаманних для ХМС, що можуть бути визначеними за допомогою МРТ дослідження. Наведені дані досліджень відкладання заліза в головному мозку та досліджень фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку при ХМС та нейродегенеративних захворюваннях.

Розділ 2 – включає опису дизайну, матеріалів та методів дисертаційного дослідження. Загалом було відібрано 105 пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) з переважним ураженням малих судин (ХМС), що мали артеріальну гіпертензію та атеросклероз у віці від 65 до 90 років (медіана 75 міжквартильний інтервал: 68-80)

Діагноз встановлювався відповідно до класифікації судинних захворювань, рекомендованими МКХ-10 (I67.2 Церебральний атеросклероз; I67.8 Хронічна ішемія мозку) згідно з Наказом МОЗ України № 487 від 17.08.07 р., на підставі клінічної картини захворювання, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Наявність у пацієнта ХМС, встановлювалася на основі МРТ дослідження за критеріями STRIVE [Joanna M Wardlaw, Eric E Smith, Geert J. Biessels Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration //Lancet Neurol.- 2013.- Vol. 12: 822–38.]

Методи дисертаційної роботи відповідають заявленій меті та завданням дисертаційної роботи.

Розділ 3 – проводилася порівняльна оцінка пацієнтів із легкою паркінсонічною симптоматикою та без неї. Основна увага приділялася нейровізуалізаційним відмінностям, когнітивному статусу та параметрам ТКДГ. Пацієнти із легкими паркінсонічними ознаками мали нижчий бал за шкалою MOCA ($p<0.001$), більший ступінь атрофії білої речовини за шкалою Fazekas ($p=0.003$), вищі значення індексу резистивності у лівій середній мозковій артерії ($p=0.012$) та більшу кількість депонування заліза у блідій кулі та лушпині обох півкуль ($p<0.001$).

Розділ 4. Досліджувався зв'язок між легкими паркіноснічними ознаками та характером депонування заліза в базальних гангліях.

Наявність легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС виявилося асоційована і збільшенням кількості вокセルів вираженої гіпоінтенсивності у базальних ядрах на SWI МРТ знімках. Для лівої блідої кулі відношення шансів становило OR 1.14 (95%CI 1.06-1.23); $p=0.001$, для правої блідої кулі – OR 1.12 (95%CI 1.04-1.20); $p=0.002$.

Розділ 5 . Проводилося дослідження зв'язку між рівнем фібрину в плазмі та станом когнітивної сфери

У пацієнтів із ХМС із вираженим депонуванням заліза у базальних ядрах обох півкуль за даними даного дослідження когнітивне зниження виявилося асоційованим із підвищением рівня фібриногену Std $\beta=-0.28$ (95% CI-2.75—-0.22), $p=0.02$. У пацієнтів без вираженого депонування заліза у базальних ядрах зазначений зв'язок не простежувався.

Розділ 6 . Досліджувалися показники фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку у вибраних областях інтересу.

За одержаними даними когнітивне зниження виявилося асоційованим із рівнем фракційної анізотропії у genu corpus callosum, ($r=0.479$, $p=0.044$). а

також зі збільшенням депонування заліза у правій ($\rho=-0.391$, $p<0.001$) та лівій ($\rho=-0.383$, $p<0.001$) лушпині.

Розділ 7. Дослідження показників ТКДГ у пацієнтів із ХМС

За результатами аналізу було визначено що Індекс резистивності лівої середньої мозкової артерії може бути асоційований із депонуванням заліза у правій ($\rho=0.31$. $p=0.019$) та лівій блідій кулі ($\rho=0.33$, $p=0.013$).

Також було виявлено, що RI лівої СМА може бути значимим предиктором ступеня когнітивного зниження: Std $\beta=-0.29$ (95% CI-22.9—-1.3), $p=0.028$

та появи у пацієнта легких паркінсонічних ознак: Std $\beta=0.35$ (95% CI 3.1— 19.6), $p=0.008$.

Розділ узагальнення та результатів дослідження – окреслює та підсумовує результати роботи.

Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно випливають із змісту роботи, є коректними та науково обґрунтованими.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

1. Основні положення дисертації опубліковані в 7 наукових працях: 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 4 одноосібних; 1 у іноземному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus (Neurological Sciences. 2020;10.1007/s10072-020-04414-5. doi:10.1007/s10072-020-04414-5).

Основні положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях із міжнародною участю: 40-ва ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвячено дню науки на тему: «Залежність вираженості рухових та

нейропсихічних порушень від ступеню гіпоінтенсивності підкіркових структур при MRI SWI дослідженні у хворих із хронічною ішемією мозку» 18 травня 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні» на тему: «Гіпертензивна та атеросклеротична енцефалопатія: клінічні особливості та діференційна діагностика» 26-27 жовтня 2017 р., м. Київ

Перший регіональний український конгрес з міжнародною участю CONTROVERSIES IN NEUROLOGY, на тему: «Кореляції клінічних та нейровізуалізаційних особливостей при хворобі дрібних судин за рахунок гіпертензії та атеросклерозу головного мозку» 23-24 листопада 2017 року.

Науково-практична конференція із міжнародною участю «Сімейна медицина – майбутнє охорони здоров'я», на тему «Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопичення заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію» 2019 р.

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи

Зауважень до дисертаційної роботи немає. Усі питання були урегульовані під час роботи з дисертантом.

Але є кілька дискусійних запитань:

1. При дослідженні легких паркінсонічних ознак, яким чином встановлювалося, що виявлені порушення були наслідком саме неврологічної патології, а не супутніх захворювань опорно рухового апарату, що часто зустрічаються у людей похилого віку.

2. Чому із усіх біохімічних показників, що також можуть впливати на клінічні прояви хронічної ішемії мозку досліджувався саме рівень фібрину, чи досліджувалися інші показники?

3. Когнітивне зниження у пацієнтів із хронічною ішемією мозку доведено може бути пов'язане із порушеннями в емоційній сфері, чому дана сфера не досліджувалася?

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної добросесності.

ВИСНОВОК

Дисертація Петренка М.С. «Клініко-нейровізуалізаційні кореляції у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію» на здобуття ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Робота може бути корисною для підвищення ефективності діагностики судинних захворювань головного мозку, за рахунок оцінки характеру відкладання заліза у головному мозку та оцінки зміни рівня фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку, і має істотне значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Основні результати дисертації висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

Дисертація Петренка М.С. «Клініко-нейровізуалізаційні кореляції у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію» повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. №167, сучасним вимогам до оформлення дисертацій,

затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. №40. Петренко М.С. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувач відділом
судинної патології головного мозку
ДУ «Інститут геронтології ім.
Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
Член-кореспондент
Національної академії
 медичних наук України,
доктора медичних наук,
професора

Кузнецова С. М.

