

ВІДГУК

опонента – завідувача відділу радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології (ІКР) Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної Академії медичних наук України» (ННЦРМ), доктора медичних наук, професора Логановського К.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

Судинні захворювання головного мозку є надзвичайно важливою медико-соціальною проблемою, що суттєво негативно впливає на економіку країни та на життя суспільства загалом. Цереброваскулярні захворювання займають лідеруюче положення по питомій вазі в структурі поширеності, інвалідизації та смертності серед захворювань нервової системи, складаючи більше 40% всієї патології нервової системи.

У пострадянській і вітчизняній клінічній практиці для позначення хронічної ішемії мозку найбільш часто використовується термін «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕП), запропонований у 1957 році Г.А. Максудовим. Термін відображає патогенез захворювання та вказує на дифузні зміни тканин мозку. ДЕП є синдромом, що проявляється різноманітними неврологічними, нейropsихологічними і психічними порушеннями, який розвивається у результаті повторних транзиторних та/або гострих порушень мозкового кровообігу, а також хронічної ішемії мозку. В розвитку ДЕП важливу роль відіграють гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет

та інші хвороби, які уражают судини головного мозку, а також вплив несприятливих чинників довкілля, зокрема іонізуючої радіації.

Водночас, в МКХ-10 діагноз «ДЕП» відсутній і використовуються інші – I67.2 церебральний атеросклероз, I67.3 прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія (хвороба Бінсвангера), I67.4 гіпертонічна енцефалопатія та I67.8 інші уточнені ураження судин мозку (хронічна ішемія головного мозку). Найбільш відповідним до ДЕП вважається останній.

В МКХ-11 діагноз «ДЕП» також відсутній, і у рубриці 08 хвороби нервової системи / цереброваскулярні захворювання пропонується використання 8B1Y інша уточнена церебральна ішемія, 8B1Z церебральна ішемія неуточнена та 8A23 цереброваскулярний розлад з нейрокогнітивними порушеннями.

В останні роки після публікації Leonardo Pantoni (Флоренція, Італія) у Lancet Neurology (2010), став широко використовуватися термін «хвороба малих [дрібних] судин» (ХМС) [Small Vessel Disease, SVD], що відноситься до групи патологічних процесів з різною етіологією, які вражають малі артерії, артеріоли, венули та капіляри мозку. Вікові та гіпертонічні захворювання дрібних судин та церебральна амілоїдна ангіопатія – найпоширеніші форми. Наслідками захворювання малих судин на паренхімі мозку є переважно ураження, розташовані в підкіркових структурах, таких як лакунарні інфаркти, ураження білої речовини, великі крововиливи та мікрокровотечі. ХМС об'єднує гетерогенну групу захворювань, що відрізняються різною етіологією та патогенезом: церебральний артеріолосклероз; спорадична або стареча 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, у тому числі радіаційно-асоційоване ураження головного мозку та пострадіаційна енцефалопатія.

У дисертаційній роботі досліджувався найчастіший підтип ХМС, що спостерігається у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та атеросклерозом, а

також зв'язок нейровізуалізаційних маркерів ХМС із когнітивними та руховими порушеннями. Актуальність дисертаційного дослідження в першу чергу зумовлена тим, що в ньому використовувалися інноваційні нейровізуалізаційні маркери ураження головного мозку, а саме визначався характер депонування залізовмісних молекул у головному мозку за допомогою зображень, що *зважені за магнітною сприйнятливістю* (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) МРТ послідовності, та рівні фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку за допомогою *діфузійно-тензорної* (Diffusion Tensor Imaging, DTI) МРТ послідовності. Все це доводить беззаперечну актуальність і своєчасність даної дисертаційної роботи.

Метою дисертаційного дослідження було поглибити розуміння патогенезу розвитку когнітивних та рухових порушень у пацієнтів із ХМС та доповнити методики діагностики ХМС на основі нейровізуалізаційних методів дослідження, таких як МРТ у режимах DTI та SWI. Відповідно до мети були поставлені та цілком виконані **6 завдань** досліджень, що наведено у дисертації.

Дизайн, контингенти та методи дослідження

Дизайн дисертаційного дослідження – поперечне (cross-sectional) клінічне дослідження. Дизайн дослідження адекватний і сучасний, відповідає зasadам доказової медицини, та був схвалений біоетичною експертною комісією при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Контингенти та методи дослідження. Загалом було відібрано 105 пацієнтів із хронічною ішемією мозку (ХІМ) з переважним ураженням малих судин (ХМС), що мали артеріальну гіпертензію та атеросклероз. Їх вік складав 65-90 років. Дослідження виконане на сучасному науково-методичному рівні, з використанням інноваційних апаратних та клінічних методів дослідження.

Використані: 1) клінічний неврологічний огляд; 2) когнітивний статус оцінювали за допомогою тесту MoCA; 3) шкала оцінки пірамідної та

екстрапірамідної систем (Pyramidal and Extrapyramidal Scale, PEPS), що була розроблена для оцінки рухових порушень при ХМС; 4) дослідження гемоглобіну, фібриногену, тромбіновий та протромбіновий часу, холестерину, тригліцеридів, сечовини, креатиніну, аланінаміотрансферази (АЛТ) та аспартатаміотрансферази (АСТ).

Усім пацієнтам була проведена транскраніальна допплерографія (ТКДГ), яка проводилась проводилася за допомогою сонографа Hitachi HI VISION Ascendus. Швидкість кровотоку проксимального відділу (M1) середньої мозкової артерії (СМА) реєстрували з двох сторін за допомогою портативних ультразвукових зондів 2 МГц через скроневе кісткове вікно в спокої та на глибині, що давала найкращий сигнал (50 – 60 мм). Були оцінені наступні параметри: пікова швидкість систолічного кровотоку (PSV), кінцева діастолічна швидкість кровотоку (EDV), середня швидкість кровотоку (MBFV), пульсаційний індекс (PI), розрахований за формулою (PSV-EDV)/MBFV, індекс резистивності Pourcelot (RI), розрахований за формулою (PSV-EDV)/PSV. Значення ТКДГ були отримані після 30-секундного стабільного запису і тривали принаймні 10 серцевих циклів. Дисертант приймав безпосередню участь в інтерпретації та аналізі результатів ТКДГ.

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 градіент-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».

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 буде проведено у відповідності до стандартів “Належної клінічної практики” (Good Clinical Practice) і принципами Хельсінкської Декларації.

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

Основні наукові положення дисертації, висновки та рекомендації є обґрунтованими.

Наукова новизна та практична цінність отриманих даних є суттєвою. Вперше було досліджено явище легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС в контексті зв'язку із характером відкладання залізовмісних молекул головного мозку.

Вперше був використаний новий метод аналізу гіпоінтенсивних ділянок на SWI МРТ знімках, в основі якого лежить поділ вокselів за рівнями інтенсивності та підрахунок кількості вокselів 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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

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.

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* – аналітичному літературному огляді «Церебральна хвороба малих судин — підтип дисциркуляторної енцефалопатії. Ланки патогенезу, клінічні прояви, нейровізуалізаційні маркери» представлені та проаналізовані наявні наукові данні щодо механізмів розвитку ХМС ії нейровізуалізаційних маркерів та клінічних проявів. Наведені сучасні наукові данні про зв’язок артеріальної гіпертензії артеріолосклерозу та атеросклерозу із розвитком ХМС. Наведені дані останніх досліджень про зв’язок між відкладанням заліза у головному мозку і зміни рівня фракційної анізотропії із руховими і когнітивними порушеннями у пацієнтів із судинною патологією головного мозку.

Розділ 2 – складається з опису дизайну, матеріалів та методів дисертаційного дослідження. Дослідження проводилося з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності із принципами конфіденційності та належної клінічної практики. 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.]

На 1 етапі була проведена оцінка і порівняння нейровізуалізаційних, клініко-лабораторних та демографічних відмінностей пацієнтів залежно від

наявності у них легких паркінсонічних ознак. Для порівняння використовувався тест Манна-Уітні, хі-квадрат(χ^2) та двовибірковий t-тест залежно від характеру розподілу та типу даних.

На 2 етапі за допомогою тест Манна-Уітні та подальшої побудови моделей логістичної регресії проводився аналіз зв'язку між легкими паркінсонічними ознаками та характером депонування заліза в головному мозку.

На 3 етапі за допомогою побудови моделей лінійної регресії досліджувався зв'язок рівня фібриногену зі станом когнітивної сфери пацієнтів залежно від характеру депонування заліза.

На 4 етапі проводився кореляційний аналіз зв'язків між показниками фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку та станом когнітивної і рухової сфери у пацієнтів із ХМС.

На 5 етапі проводився кореляційний аналіз зв'язків між показниками ТКДГ та клініко-лабораторними і нейровізуалізаційними рисами у пацієнтів із ХМС.

Методи дисертаційної роботи відповідають заявленій меті та завданням дисертаційної роботи.

Розділ 3 – оцінка нейровізуалізаційних, клініко-лабораторних та демографічних відмінностей пацієнтів залежно від наявності у них легких паркінсонічних ознак. Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що пацієнти із легкими паркінсонічними ознаками старші за віком ($p=0.002$), частіше мають третю стадію гіпertonічної хвороби ($p=0.017$), частіше хворіють на цукровий діабет 2 типу ($p=0.027$), мають нижчі значення гемоглобіну ($p=0.025$) та загального холестерину ($p=0.001$), маютьвищі значення фібриногену ($p=0.003$), а також мають 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 присвячений аналізу зв'язків між легкими паркінсонічними ознаками та характером депонування заліза в головному мозку.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що наявність легких паркінсонічних ознак у пацієнтів із ХМС може бути асоційована із депонуванням заліза у лівій та правій блідих кулях, що виражається у збільшенні кількості вокセルів вираженої гіпоінтенсивності 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. Зазначені зв'язки утримувалися після врегулювання моделей логістичної регресії за віком, стадією гіпертонічної хвороби, цукровим діабетом, рівнем фібриногену та балом за шкалою Fazekas.

Розділ 5 містить результати дослідження зв'язків між рівнем фібриногену та когнітивною сферою у пацієнтів із ХМС залежно від ступеня депонування заліза.

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що у пацієнтів із ХМС, що мають виражене депонування заліза у блідій кулі та лушпині обох півкуль когнітивне зниження може бути асоційованим із підвищеннем рівня фібриногену Std $\beta=-0.28$ (95% CI-2.75—0.22), p=0.02.

При цьому автор відмічає, що у пацієнтів без вираженого депонування заліза у базальних ядрах зазначений зв'язок не простежувався.

Розділ 6 містить результати дослідження впливу показників фракційної анізотропії та SWI гіпоінтенсивності на стан когнітивної та рухової сфери у пацієнтів із ХМС.

Кореляційний аналіз продемонстрував, що у пацієнтів із ХМС когнітивне зниження може бути асоційоване 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 містить результати дослідження показників ТКДГ у пацієнтів із ХМС та їх зв'язки із клінічними, демографічними та лабораторними показниками.

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 немас. Усі питання були урегульовані під час роботи з дисертантом.

Дискусійні запитання, які не впливають на високу оцінку розглянутої дисертаційної роботи, але відбивають великий науково-практичний інтерес до дослідження:

1. Термінологічні

- a. *Small Vessel Disease* [Leonardo Pantoni (Флоренція, Італія), Lancet Neurology (2010)] - хвороба малих чи дрібних судин?
- b. *Дисциркуляторна енцефалопатія* через хронічну ішемічну хворобу головного мозку стає хворобою малих судин головного мозку?

2. Чому для оцінки когнітивного статусу використовувалася шкала MoCA, але не використовувалася шкала MMSE, що є біль розповсюджену.

3. У пацієнтів із хронічною ішемією мозку доведені порушення афективно-вольової сфері, чому їх не оцінювали?

4. Що можуть надати результати Вашого дисертаційного дослідження до клінічної практики?

5. Які лікувально-профілактичні заходи при цій патології Ви вважаєте доцільними? Чи є використання ноотропних, нейропротекторних та вазоактивних засобів обґрунтованим та доказовим?

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. У ній наведено нове вирішення актуального завдання сучасної неврології, а саме підвищення ефективності діагностики судинних захворювань головного мозку, за рахунок комплексної оцінки новітніх нейровізуалізаційних маркерів хвороби малих судин таких як відкладання заліза у головному мозку та зміна рівня фракційної анізотропії провідних шляхів головного мозку, що 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».

Офіційний опонент

Завідувач відділу

радіаційної психоневрології

Інституту клінічної радіології

Державної установи «Національний науковий

Центр радіаційної медицини

Національної академії

Медичних наук України»

доктор медицинских наук, профессор

Підпис офіційного опонента засвідчує,

Ученик секретар ННЦРМ,

канд. мед. наук., ст. наук. співроб.

“30” березня 2021 р.

М.П.

Логановський К.М.



Галкіна С.Г.