

ВІДГУК
офіційного опонента д.м.н., професора Міщенко Т.С. на дисертаційну
роботу Дельви І.І. на тему «Клініко-патогенетичне обґрунтування
оптимізації діагностики та лікування постінсультної втоми»
представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Мозкові інсульти (МІ) є однією із основних причин смертності та інвалідизації населення земної кулі. Захворюваність на МІ суттєво відрізняється в різних країнах світу і коливається від 100 до 450 випадків на 100 тис. населення. В Україні щорічно захворюють на МІ близько 100 тис. мешканців країни, що складає 270-280 випадків на 100 тис. населення. В останні декілька десятирічь спостерігається стійка тенденція до зростання кількості МІ, особливо у осіб молодого та середнього віку.

Більшість людей, які вижили після інсульту, протягом усього життя страждають від його фізичних, когнітивних, психічних та соціально-економічних наслідків, що зумовлює величезний тягар цієї хвороби для суспільства. В останні роки було проведено багато досліджень, присвячених проблемі етіології, патогенезу, лікування та профілактики гострого періоду МІ. Разом з тим, менше уваги приділялось питанням відновлення порушених внаслідок МІ рухових, когнітивних, мовних функцій, які впливають на якість життя та працездатність пацієнтів та людей, що їх оточують. До наслідків МІ належить також стан постінсультної втоми (ПІВ) – феномен, наявність і актуальність якого ні в кого не викликає сумніву, але вивчення його знаходиться практично на початковій стадії.

Тому дисертаційна робота Дельви І.І., яка присвячена проблемі етіології, патогенезу, факторам ризику, сучасним принципам менеджменту ПІВ, є актуальною проблемою сучасної клінічної ангіоневрології.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що автор на основі динамічного комплексного обстеження післяінсультних хворих показала особливості клінічного перебігу, фактори ризику, закономірності формування та прогресування ПІВ у хворих після ішемічного та геморагічного інсультів.

Дисертантом виявлено соціальні, демографічні, психоемоційні, нейропсихологічні, клінічні, нейровізуалізаційні, біохімічні фактори ризику ПІВ в залежності від терміну після перенесеного МІ.

Представляє наукову новизну дослідження стану маркерів системного запалення, алелей та генотипів однонуклеотидного поліморфізму (ОНП) 896 A/G гену Толл-подібного рецептора 4 (TLR4) у пацієнтів з ПІВ в динаміці спостереження.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що автором обґрунтована необхідність та доцільність дослідження ПІВ. Встановлено фактори, які безпосередньо необхідно враховувати в діагностичній та лікувальній практиці лікарів-неврологів, реабілітологів та сімейних лікарів.

Дисертант показала, що у виникненні ПІВ у відновному періоді захворювання групою ризику є пацієнти з субклінічними депресивними та тривожними розладами в гострому періоді МІ.

Автором запропоновано схему лікування пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ішемічних інсультів та транзиторних ішемічних атак (ТІА) некардіоеMBOLічного генезу ацетилсаліциловою кислотою в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців. Також запропоновано застосування гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів.

За отриманими результатами діагностики та лікування різних часових типів ПІВ дисертантом отримано три патенти на корисну модель.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії: «Клініко-патогенетична

оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (номер державної реєстрації 0116U004190).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувальний процес неврологічних відділень міських лікарень м. Полтави, м. Кременчука, м. Сум, м. Запоріжжя, смт. Нових-Санжар, обласних лікарень м. Полтави та м. Суми.

Матеріали дисертаційної роботи також впроваджено у навчальний процес студентів Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» (м. Запоріжжя), Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми), Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ).

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях, симпозіумах, конгресах як регіонального, всеукраїнського, так і міжнародного рівнів.

За темою дисертації опублікована 31 наукова праця, зокрема: 21 стаття (з яких 14 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, серед яких 11 одноосібні; 18 – у виданнях, що цитуються у міжнародних науково-метричних базах даних, серед яких 9 одноосібні; 9 – у провідних виданнях, що індексується базами даних Scopus/Web of Science, серед яких 3 - у виданнях, віднесених до третього квартилю (Q3), відповідно до класифікації SCImago Journal & Country Rank); 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 3 патенти на корисну модель.

9 висновків роботи відповідають на поставлені задачі дослідження.

Дисертація складається з 416 сторінок друкованого тексту, на яких викладені: анотація (українською та англійською мовами), вступ, 8 основних розділів (огляд літератури, загальна характеристика пацієнтів, методи їх

обстеження та лікування, 6 розділів власних досліджень), аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Дані наведені у 180 таблицях, проілюстровані 78 рисунками, 1 формулою. Літературний пошук вміщує 353 джерела, серед яких 27 – кирилицею та 326 – латиницею.

В роботі були використані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження: клініко-анамнестичний, клініко-неврологічний, психодіагностичний, нейровізуалізаційний, ультразвукове дослідження стану церебральної гемодинаміки, біохімічний, імуноферментний, статистичний.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення виконаного дослідження, чітко формулює мету та 9 завдань роботи.

Перший розділ роботи – літературний огляд викладено на 43 сторінках машинописного тексту. Цей розділ роботи складається із 5 підрозділів та висновків. Перші два присвячені загальній характеристиці ПІВ, її поширеності, методам діагностики, особливостям клінічного перебігу. Досить цікавим є виділення «часових» паттернів ПІВ, яким автор приділяє особливу увагу.

Третій та четвертий підрозділи розкривають фактори, асоційовані з особливостями перебігу ПІВ в різні терміни після МІ. При цьому автор наголошує, що спостереження ПІВ в переважній більшості досліджень проводились за кордоном. Що стосується української популяції, то це поодинокі, несистематизовані дослідження. Дані авторів часто розрізнені, суперечливі щодо характеристик та патогенезу ПІВ, але одностайні в суттєвому негативному впливу ПІВ на процеси як ранньої, так і пізньої реабілітації пацієнтів, що перенесли МІ.

П'ятий підрозділ присвячений аналізу літературних даних відносно медикаментозного та немедикаментозного лікування ПІВ. Автор зазначає

головний факт – відсутність протоколів ведення пацієнтів з ПІВ, а також доказової бази ефективних методів лікування даного патологічного стану.

У другому розділі роботи наводиться ретельна характеристика всіх груп пацієнтів. Детально описуються клінічні, інструментальні та лабораторні методи обстеження. Цей розділ викладено на 16 сторінках машинописного тексту. Він складається із 3 підрозділів. Автором розроблені чіткі критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження, яких дотримувались протягом всього періоду спостереження.

У дослідженні взяли участь 386 пацієнтів обох статей, віком від 46 до 79 років, які були госпіталізовані в неврологічні відділення обласної та міської клінічних лікарень м. Полтави з приводу МІ у період – 2014-2018 р.р. З них 268 пацієнтів перенесли ішемічний інсульт, 51 пацієнт – геморагічний інсульт та 67 пацієнтів – ТІА. Середній вік пацієнтів складав $62,0 \pm 7,5$ роки. В якості контролю було відібрано 88 здорових осіб відповідного до основної групи віку.

Все дослідження проводилось в декілька етапів. Слід відмітити, що особливістю даної роботи є динамічне спостереження за пацієнтами протягом 2-х років з інтервалами: в перший тиждень, через 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 та 24 місяця після МІ. Дисертантом були визначені основні фактори ризику розвитку ПІВ.

На другому етапі роботи проводилось лабораторне дослідження, а саме: імуноферментний аналіз стану маркерів системного запалення у пацієнтів в певні часові періоди після МІ та молекулярно-генетичні дослідження ОНП 896A/G гену TLR4.

На третьому етапі роботи проводився пошук диференційованого лікування ПІВ залежно від термінів її виникнення після МІ та тривалості подальшого перебігу. Препаратами, які застосовувались для лікування ПІВ в різні терміни виступали АСК та гідрохлорид амінофенілмасляної кислоти.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась на кожному етапі дослідження.

В роботі були використані сучасні та адекватні поставленим завданням методи дослідження. Слід відмітити, що в роботі був застосований математичний аналіз результатів проведеного дослідження з розробкою інформаційно-консультативної системи.

У третьому розділі представлено особливості клінічного перебігу ПІВ протягом дворічного періоду спостереження. Цей розділ викладено на 50 сторінках машинописного тексту. Його ілюстровано 10 рисунками та 36 таблицями. Він складається 4-х підрозділів та висновків. Наявність та інтенсивність ПІВ дисертант визначала за допомогою трьох клінічних шкал. Автор показала, що розповсюдженість та тривалість ПІВ у пацієнтів з різними типами МІ є достовірно вищою, ніж частота втом у здорових осіб. Частота ПІВ достовірно збільшується протягом першого року після МІ. Показано особливості ПІВ в залежності від типу МІ. Дисертант робить висновок, що починаючи з тримісячного терміну після МІ у пацієнтів з інсультами ризик розвитку ПІВ є достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ТІА.

В роботі показано, що зміни інтенсивності ПІВ, згідно трьох шкал втом, протягом дворічного періоду мають хвилеподібний характер.

У четвертому розділі автор описує особливості виникнення та клінічного перебігу ПІВ в різні терміни після перенесеного МІ. Цей розділ викладено на 29 сторінках машинописного тексту. Його ілюстровано 25 рисунками та 14 таблицями. Він складається із 2-х підрозділів та висновків. Дисертант на значній кількості матеріалу, застосовуючи сучасні статистичні методи обробки довів, що ПІВ, як загалом, так і окремі її компоненти, в різні терміни після МІ має достовірно різну інтенсивність і власні закономірності подальшого клінічного перебігу.

У п'ятому розділі дисертант визначає та доводить наявність незалежних предикторів ПІВ в різні терміни після МІ. Цей розділ викладено

на 106 сторінках машинописного тексту. Його ілюстровано 32 рисунками та 89 таблицями. Він складається із 4-х підрозділів та висновків.

В цьому розділі автор дуже детально аналізує різні чинники і виявляє незалежні предиктори ПІВ у пацієнтів з МІ в різні терміни після розвитку захворювання. В дослідженні виділено такі фактори ризику ПІВ: молодий вік пацієнтів, працевлаштованість, наявність вищої освіти, доінсультна втома, постінсультна транзиторна гіперглікемія, субклінічні депресивні і тривожні розлади, легкі когнітивні розлади, підвищена денна сонливість, постінсультна пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, біль, наявність та поширеність лейкоареозу. При цьому не було доведено роль інших факторів, таких як: стать, родинний стан пацієнтів, тютюнопаління, рівень вживання алкоголю, апатичні розлади, прийом окремих груп препаратів, коморбідна патологія, ожиріння абдомінального типу, важкість МІ, повторні МІ, локалізація вогнища, підтип ішемічного інсульту, індекс кіркової атрофії, об'єм церебрального інфаркту та інш. у розвитку ПІВ.

Виявлені особливості предикторів в залежності від форми МІ. У пацієнтів з інсультами незалежним предиктором ПІВ в різні терміни після інсульту виступає ступінь функціональної неспроможності за шкалою Ренкіна. В групі пацієнтів з ішемічним інсультом незалежним предиктором ПІВ є субкортикальна і інфратенторіальна локалізація інфарктів головного мозку.

Автор доводить наявність стадійності предикторів ПІВ протягом двох років періоду спостереження. Це стосується всіх пацієнтів з МІ загалом.

В шостому розділі дисертант встановлює і доводить дуже важливий факт існування предикторів хронізації ПІВ, тобто трансформації ПІВ «раннього» типу в ПІВ «персистуючого» типу. Цей розділ викладено на 15 сторінках машинописного тексту і складається із 2 підрозділів та висновків. Його ілюстровано 7 рисунками та 5 таблицями. Базуючись на часовій гетерогенності ПІВ автор доводить, що різні предиктори залежать від часу

виникнення ПІВ після МІ. Дисертант встановлює, що в перший тиждень після МІ предикторами є особливості надання медичної допомоги та поширеність лейкоареозу. Через 1 місяць після МІ предикторами трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» виступає ступінь постінсультної функціональної неспроможності за шкалою Ренкіна.

Сьомий розділ роботи дисертант присвячує особливостям змін імунно-запальних реакцій та ОНП 896 A/G гену TLR 4 у пацієнтів з певними типами ПІВ. Цей розділ викладено на 15 сторінках машинописного тексту та складається із 2-х підрозділів та висновків. Його ілюстровано 17 таблицями та 2 рисунками. Автор доводить достовірність зв'язку особливостей клінічного перебігу ПІВ в гострому періоді МІ із змінами маркерів системного запалення в сироватці крові пацієнтів.

Представляє інтерес дослідження молекулярно-генетичних показників у пацієнтів з ПІВ. Дисертант доводить, що наявність G алелю 896A/G гену TLR-4 у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді МІ асоціюється з достовірно підвищеним ризиком подальшої трансформації ПІВ «раннього» типу у ПІВ «персистуючого» типу.

Таким чином, автор доводить взаємозв'язок закономірностей клінічного перебігу ПІВ протягом перших місяців після МІ з особливостями змін маркерів системного запалення та генотипу 896A/G гену TLR-4.

У восьмому розділі дисертант логічно наближається до можливостей патогенетичної корекції ПІВ залежно від часу її діагностування. Цей розділ роботи викладено на 15 сторінках машинописного тексту та складається із 2-х підрозділів. Його ілюстровано 17 таблицями. Базуючись на етіопатогенетичній гетерогенності ПІВ, автор доводить, що терапевтичні впливи залежать від часового типу ПІВ. В роботі була доведена ефективність ацетилсаліцилової кислоти та амінофенілмасляної кислоти в різні періоди після інсульту.

Обговорення та узагальнення результатів дослідження викладено на 25 сторінках машинописного тексту.

9 висновків роботи витікають із проведеного дослідження і відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Автореферат висвітлює основні положення дисертаційної роботи.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Дельви І.І., хотілось би одержати відповіді на запитання та зробити зауваження:

1. Чому Ви використовували три шкали для оцінки ПІВ?
2. Чому для лікування хворих Ви використали в роботі ацетилсаліцилову кислоту та амінофенілмасляну кислоту?
3. Які медикаментозні та немедикаментозні методи лікування можуть бути використані у хворих з ПІВ?
4. З якою метою Ви проводили імуноферментні та молекулярно-генетичні дослідження у хворих з ПІВ? Як це вплинуло на діагностику та лікування обстежених пацієнтів?

Зауваження до роботи:

1. Бажано було б в перших розділах роботи представити загальну клініко-неврологічну характеристику обстежених хворих.
2. Останні пункти наукової новизни та практичної значимості повторюються.
3. Текст дисертації перевантажений великою кількістю таблиць та рисунків.

Поставленні запитання та зауваження не мають принципового значення.

Дисертаційна робота Дельви Ірини Іванівни на тему: «Клініко-патогенетичне обґрунтування оптимізації діагностики та лікування постінсультної втоми» є завершеною самостійною науковою роботою, яка виконана на високому науково-методичному рівні. Дисертація містить нове вирішення актуальної наукової проблеми ангіоневрології – удосконалення

діагностики та підвищення ефективності терапії хворих з постінсультною втомою в різні терміни після МІ.

Актуальність обраної теми, ступінь наукової новизни, практичне значення, достатній обсяг проведених досліджень, методичний рівень роботи повністю відповідає п.10 вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р.) щодо дисертацій, які висуваються на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби.

Завідувач кафедри клінічної неврології,
психіатрії та наркології Харківського
національного університету ім. В.Н. Каразіна
д.м.н., професор



Т.С. Міщенко

*Лідство професора Міщенко Т.С. забірною
зр. Тарасюк Н.М. зр. зр.*