

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України **Гриб Вікторії Анатоліївни** на дисертаційну роботу «**Комплексна ультрасонографічна діагностика каротидних стенозів в оцінці ризику атеротромботичного інсульту**», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.201 що утворена згідно з наказом ректора Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України № 3558 від 13.09.2024р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту **Деркача Бориса Вадимовича** на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

1. СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Актуальність проблеми інсульту зумовлена його високим поширенням, складністю лікування і тяжкими наслідками захворювання. У глобальному масштабі інсульт зумовлює близько 6-6,5 млн летальних наслідків на рік і за питомою вагою в структурі смертності поступається лише ішемічній хворобі серця. Ішемічний інсульт продовжує становити найбільшу частку всіх нових інсультів у світі, а його атеротромботичний підтип за класифікацією TOAST (1993) має найбільшу питому вагу зі всіх п'яти підтипів - близько 35%.

Тривають дискусії стосовно доцільності хірургічного лікування каротидних стенозів із безсимптомним перебігом, в тому числі з урахуванням потенційного ризику церебральної емболії від нестабільної бляшки, що зумовлює необхідність уточнення індикаторів вразливості бляшки. Втім, на теперешній час не існує єдиного радіологічного методу достовірної верифікації нестабільної бляшки.

Для прогнозування виникнення атеротромботичного інсульту у безсимптомних пацієнтів вкрай актуальним є спрямованість досліджень на інструментальну верифікацію каротидного стенозу з високим ризиком емболії для вибору адекватного методу первинної профілактики інсульту.

Слід підкреслити, що дисертаційна робота Деркача Бориса Вадимовича «Комплексна ультрасонографічна діагностика каротидних стенозів в оцінці

ризик атеротромботичного інсульту» є актуальним дослідженням, метою якого є підвищити ефективність ультразвукової (УЗ) діагностики каротидних стенозів з високим ризиком церебральної ішемії шляхом визначення УЗ критеріїв нестабільної каротидної бляшки та розробки діагностичного алгоритму, що має важливе наукове та практичне значення.

2. ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Науковий рівень дисертаційної роботи є достатньо високим. Чітко сформульована мета та завдання дослідження, висновки відображають основні результати та наукові положення роботи. Дисертація виконана на кафедрі радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України у відповідності з індивідуальним планом аспіранта. Тема дисертаційної роботи затверджена рішенням Вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол №1 від 27.01.2021р). Державний реєстраційний номер: 0124U002760.

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 4 статті, з яких 2 індексовані в міжнародних наукометричних базах SCOPUS та надруковані англійською мовою, в тому числі одна стаття у періодичному науковому виданні країни Європейського Союзу (Республіка Польща). Дві статті опубліковано у наукових фахових виданнях України. Крім того, 1 тези доповіді у матеріалах науково-практичної конференції молодих вчених «Young Science 4.0».

За кількістю публікацій та їх рівнем дисертаційна робота відповідає чинним вимогам.

3. НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Варто відмітити наступні здобутки дисертаційного дослідження, що мають вагому наукову новизну.

Удосконалено УС діагностику каротидного стенозу за допомогою комплексу традиційних та нових технік, зокрема техніка мікросудинної візуалізації (SMI), техніки еластографії зсувної хвилі (SWE) для визначення потенціальної нестабільності бляшки.

Доповнено обґрунтування застосування УС техніки чудової мікросудинної візуалізації (SMI) з метою визначення вразливої каротидної бляшки, що виконано в Україні вперше.

Доповнено потребу УС техніки еластографії зсувної хвилі (SWE) для оцінки жорсткості каротидної бляшки, проведено співставлення ехоструктури атеросклеротичної бляшки (АБ) та показників жорсткості за даними УС та МСКТА, що виконано в Україні вперше.

Вперше визначені прогностично несприятливі критерії нестабільної АБ за даними комплексу традиційних та нових ультразвукових технологій на підставі співставлення даних з клінічним перебігом.

Розроблено діагностичний алгоритм з використанням комплексу сучасних УС технологій для уточнення подальшої лікувальної тактики у безсимптомних пацієнтів з каротидним стенозом.

В опублікованих працях за темою наукової роботи повністю висвітлено зміст дисертації, наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Представлена Деркачем Борисом Вадимовичем дисертаційна робота відповідає основним принципам щодо проведення наукового дослідження. Мета та завдання роботи чітко сформульовані автором, дизайн дослідження створено за стандартами доказової медицини, базується на достатній кількості матеріалу. У науковій роботі прийняло участь 105 осіб, яким за показаннями

проводили дослідження стану брахіоцефальних судин, вік яких становив $67,1 \pm 10,1$ (Me=69,0, IQR: 59,0-74,0) із ступенем стенозування ВСА $\geq 20\%$ за протоколом NASCET; з артеріальною гіпертензією 2-го та 3-го ступеня в анамнезі.

Обрані методи дослідження є високоінформативними та адекватними поставленим завданням, а отримані результати - достатньо обґрунтованими. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою пакету програм MS Office та «Statistika 6.1». Статистичну обробку отриманих результатів проведено традиційними засобами варіаційної статистики, кореляційного аналізу, а також математичним аналізом діагностичної значущості сонографічних та МСКТ-показників. Для виявлення найбільш інформативних ознак з подальшою побудовою таблиці діагностичних коефіцієнтів визначення захворювання застосували метод Кульбака, при якому в якості оцінки інформативності використовують міру розбіжності між двома класами - дивергенцію. Описано метод прогнозування негативних подій. Висновки цілком відповідають поставленим науковим завданням та підтверджуються достатнім за глибиною аналізом первинного масиву даних. Основні наукові положення логічно викладені та витікають з відповідних розділів роботи, а положення дослідження впроваджені в практику закладів охорони здоров'я та у навчальний процес.

5. РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

За консультативного супроводу наукового керівника д.мед.н., доцента Глоби Марини Василівни сформульовані актуальність, мета та завдання дослідження. Здобувачем самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, розроблено дизайн дисертаційного дослідження, проведено клініко - практичну частину роботи, статистичний аналіз результатів, впровадження

висновків і практичних рекомендацій. Усі розділи дисертаційної роботи написані здобувачем особисто.

Слід зазначити, що автор самостійно виконував ультразвукові дослідження пацієнтам, опрацював та впровадив нові техніки УС візуалізації, аналізував дані нейровізуалізаційних методів досліджень.

Здобувач демонструє вільне володіння матеріалом та методологією наукової діяльності. Зокрема при формуванні вибірки пацієнтів визначені критерії включення та виключення, кінцеві точки спостереження чітко окреслені, а дослідження виконане з дотриманням сучасних біоетичних вимог, що дозволяє вважати одержані результати валідними, доказовість наукових положень не викликає сумніву.

6. ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене комплексне дослідження дозволило визначити УС критерії нестабільної каротидної бляшки на основі традиційних та нових УС технік та розробити діагностичний алгоритм діагностики високого ризику виникнення атеротромботичного інсульту.

Опрацьована та впроваджена в практику техніка мікросудинного зображення (SMI) з метою визначення новоутворених судин атеросклеротичної бляшки. Опрацьована та впроваджена в практику техніка еластографії зсувної хвилі (SWE) для оцінки жорсткості каротидної бляшки.

Доведені кореляційні співставлення методів дуплексної сонографії, SWE та МСКТ-ангіографії для оцінки жорсткості атеросклеротичної бляшки дозволяють використовувати УС в якості самостійного методу об'єктивної оцінки структури бляшки.

Доведена ефективність комплексної УС оцінки каротидного стенозу з використанням традиційних та нових технік для визначення потенціальної нестабільності каротидної бляшки. Розроблений діагностично-прогностичний комплекс у пацієнтів з асимптомним каротидним стенозом (АКС) дозволить

скорегувати лікувальну тактику, знизити ризик розвитку атеротромботичного інсульту та його інвалідизуючих наслідків.

Розроблені рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з каротидним стенозом категорії «високого ризику», що має бути враховано при розгляді показань до хірургічної реваскуляризації.

Результати дослідження можуть бути використані в практичній діяльності лікарів неврологічних підрозділів закладів охорони здоров'я та сприяти вдосконаленню лікувально-діагностичного процесу у пацієнтів з каротидним стенозом (асимптомним і при перенесеному інсульті).

Застосування результатів дослідження в навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів має практичне значення для підготовки майбутніх радіологів, невропатологів, судинних хірургів, лікарів-інтервенціоністів, нейрохірургів, лікарів загальної практики сімейної медицини.

7. ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертація викладена на 127 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 19 таблицями та 16 рисунками, містить додатки. Складається з титульного аркушу, анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку 115 наукових джерел (8 – кирилицею та 107 латиницею).

У ВСТУПІ згідно чинних вимог викладено всі кваліфікаційні положення дисертації.

РОЗДІЛ I, огляд літератури за темою, демонструє добру обізнаність здобувача з фаховою науковою літературою і складається з чотирьох підрозділів. Автор представляє сучасний погляд на роль АКС у розвитку ішемічних подій, відображає принципи патогенетичної класифікації

ішемічних інсультів, окреслює проблемні питання щодо прогнозування ризику ішемічного інсульту. Представлено можливості радіологічних методів діагностики атеросклеротичних каротидних стенозів, в тому числі дуплексної УС, як інформативного неінвазивного методу, що дозволяє застосувати нові підходи до діагностики каротидної бляшки з потенціальним ризиком церебральної емболії.

Дисертант досить логічно доводить актуальність вибраної теми та її завдань, аргументує перспективу застосування новітніх УС технік для деталізації структури каротидної бляшки, тим самим обґрунтовує методичні підходи в напрямку вирішення проблематики дослідження.

У РОЗДІЛІ 2 «Матеріали та методи дослідження» традиційно подано загальну характеристику роботи. Обстежено 105 осіб (вік - Me=69,0, IQR: 59,0-74,0, чоловіків - 75,2%), які за показанням проходили обстеження стану брахіоцефальних судин на клінічних базах Національного наукового центру «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня» у 2020-2024 роках.

Пацієнти були ознайомлені з проведенням процедури і підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

У розділі автором вичерпно описані застосовані методики досліджень:

- дуплексна ультрасонографія сонних (ДУС) артерій з акцентом на показник PSV, вимірювалась максимальна товщина бляшки (MWT) як додатковий метричний маркер стенозу сонної артерії;

- техніка мікросудинної візуалізації (SMI) для оцінки атеросклеротичної бляшки (АБ), що дозволяє візуалізувати дрібні судини з повільною швидкістю кровотоку без використання контрастної речовини; використовувалася для пошуку новоутворених судин в структурі АБ;

- техніка еластографії зсувної хвилі (SWE) в оцінці АБ, що застосовувалася для визначення їх жорсткості;

- мультиспіральна комп'ютерна томографія (МКТ) головного мозку та мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангиографія (МСКТА) сонних артерій проведена за показами 24 пацієнтам групи з симптомним каротидним стенозом (СКС) в гострому періоді ішемічного інсульту; провели порівняння ступеня стенозування ВСА, визначеного методами МСКТА та ДУС та кореляцію між отриманими результатами. З метою доповнення інформації про морфологічну структуру АБ запроваджено визначення щільності АБ методом МСКТА із співставленням з УС-характеристикою АБ.

- магнітно-резонансна томографія головного мозку.

Результати клініко-анамнестичного та інструментального аналізу даних надали підставу для розподілу пацієнтів на дві клінічні групи: 1 групу склали 55 осіб із СКС за фактом ішемічної події протягом останніх 6 місяців, підтвердженої радіологічними методами; 2 групу сформували 50 пацієнтів з АКС. Групи були зіставні за віком ($U=1279,0$, $p=0,51$) та статтю ($\chi^2=1,41$, $p=0,24$). За даними радіологічних досліджень у спостереженнях пацієнтів групи АКС не виявлено вогнищ ішемії розмірами більше 1,5 см.

Наведені використані методи статистичної обробки даних та математичного прогнозування, які є достатніми для вирішення поставлених завдань.

В РОЗДІЛІ 3 «Ультрасонографічна діагностика каротидних стенозів» наводяться результати дуплексної сонографії сонних артерій в групах пацієнтів, які виконані традиційним методом (підрозділ 3.1), а також за допомогою нових технік - мікросудинної візуалізації каротидних бляшок (підрозділ 3.2) та еластографії зсувної хвилі (підрозділ 3.3), аналізуються показники кровотоку в каротидному басейні за даними транскраніального дуплексного сканування (підрозділ 3.4). За результатами співставлень в групах характеристик каротидних стенозів визначено, що стенози зі ступенем до 50% статистично значимо переважали в групі з асимптомним перебігом, стенози 50-69% за діаметром переважали в групі з СКС. Встановлено статистично значимі відмінності в групах пацієнтів за показником максимальної товщини

бляшки в градації $\geq 3,5$ мм зі збільшенням ризику ішемічних подій в 2,1-2,2 рази. Виявлено достовірні відмінності в групах за структурною характеристикою каротидних бляшок з переважанням бляшок низької ехогенності в групі симптомних пацієнтів.

Новизну проведеного дослідження демонструють результати впровадження техніки візуалізації мікросудин бляшки, ознаки мікроваскуляризації переважали в групі пацієнтів з симптомним каротидним стенозом. За допомогою методики оцінки жорсткості каротидної бляшки визначено домінування м'яких бляшок в пацієнтів з симптомним каротидним стенозом.

Цікава детальна презентація клінічного випадку. Результати розділу представлені у вигляді 9 таблиць та 9 рисунків із ультрасонографічними зображеннями, завдяки чому інформація сприймається наглядно та доступно.

У РОЗДІЛ 4 «Мультиспіральна комп'ютерна ангиографія каротидних стенозів» представлено результати МСКТА, яку виконували 24 симптомним пацієнтам в гострому періоді інсульту. Шляхом визначення кореляційних зв'язків між результатами ДУС та МСКТ автор довів високу інформативність ультрасонографії у визначенні ступеня каротидного стенозу. Здобувач досліджував структуру каротидних АБ з визначенням щільності бляшки за допомогою кількісного розрахунку середньої щільності в одиницях НУ, вивчив характер бляшок у симптомних пацієнтів, провів кореляційні зіставлення між методами МСКТА та ультрасонографії в оцінці жорсткості бляшки. Продемонстровано кореляційні зв'язки між показниками жорсткості, визначеної методами еластографії та МСКТА, вивчені співвідношення між структурною оцінкою бляшки в режимі сірої шкали, показниками жорсткості за даними еластографії та МСКТА.

Ці дослідження проведені вперше в когорті українського населення та містять наукову новизну. Практичне значення результатів полягає в можливості проводити ефективну оцінку жорсткості бляшки єдиним комплексом неінвазивних ультрасонографічних методик.

РОЗДІЛ 5 «Визначення критеріїв нестабільної каротидної бляшки в прогнозуванні ризику атеротромботичного інсульту» складається з трьох підрозділів. В першому (5.1) автор проводить оцінку УС-характеристик каротидного стенозу на стороні сформованого вогнища ішемії в симптомних пацієнтів, визначає вплив окремих складових АБ на розвиток ішемічної події. На підставі отриманих даних сформована модель прогнозування ризику ішемічних подій на боці каротидного стенозу за допомогою методу математичного прогнозування (підрозділ 5.2). Визначено інформативність критеріїв нестабільної каротидної бляшки, для кожної ознаки визначено ступень інформативності та діагностичний коефіцієнт. Окрім УС-характеристик стенозу, автор оцінював ряд клінічних показників, з яких критерій нерегулярності прийому антигіпертензивних засобів показав високу інформативність. Цей предиктор мав найбільшу інформативну вагу, тому його введено в загальний підрахунок сумарного кумулятивного балу пацієнта, який відрізнявся на стороні «симптомного» стенозу (позитивний) та на стороні «безсимптомного» стенозу (негативний), що підтвердило прогностичну значимість визначених предикторів та дало підставу для включення їх у діагностичний алгоритм.

У підрозділі 5.3 автор представляє розроблений діагностичний алгоритм для пацієнтів з АКС з урахуванням УС критеріїв нестабільної бляшки. Дисертант вважає, що визначені прогностично несприятливі характеристики АБ доповнюють загальноприйнятту оцінку стенозу за його ступенем та відносять пацієнтів з АКС в групу ризику, що може бути враховано при визначенні показань для проведення хірургічної реваскуляризації.

В РОЗДІЛІ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» викладені власні розмірковування щодо отриманих даних та можливих причинно-наслідкових зв'язків між показниками дослідження та процесами; проведено співставлення отриманих даних роботи із результатами інших дослідників, що представлено в сучасних наукових джерелах та сформульовано основні наукові положення дисертації.

У семи ВИСНОВКАХ дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати.

Практичні рекомендації витікають з отриманих проаналізованих наукових результатів, вони змістовні і вже пройшли достатню клінічну апробацію, зокрема в Національному науковому центрі «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України».

8. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Таким чином, використання алгоритму діагностики та інтерпретації характеристик атеросклеротичної бляшки магістральних каротидних артерій допоможе розробити ефективні стратегії ведення пацієнтів з асимптомним каротидним атеросклерозом (медикаментозна і/або хірургічна) та прогнозування ішемічного атеротромботичного інсульту, що сприятиме покращенню якості життя як самих пацієнтів, так і родини, сім'ї, соціуму.

Виявлений взаємозв'язок між даними рутинного обстеження сонних артерій та високочутливими ультразвуковими та радіологічними методиками може слугувати запровадженню нових маркерів валідної тактики ведення пацієнтів із стенозом каротидних артерій щодо запобігання прогресування АБ, а також виникненню ішемічного інсульту атеротромботичного інсульту за критеріями TOAST (1993).

Отримані результати можуть бути використані в медичних установах первинної ланки (лікар загальної практики), так і на рівні надання медичної допомоги населенню спеціалізованої ланки (невропатолог, судинний хірург) з метою профілактики ішемічного атеросклеротичного інсульту у пацієнтів з атеросклерозом сонних артерій.

9. ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

Дисертаційна робота за змістом і оформленням відповідає чинним вимогам, проте слід відмітити зауваження:

- термін «дисциркуляторна енцефалопатія» доцільно замінити на «ознаки мікроангіопатії»;
- на рисунках 3.3, 3.5, 3.6, 3.7, 4.3 бажано б позначити стрілками проблемні зони;
- в роботі зустрічаються технічні та орфографічні помилки.

Проте слід зазначити, що в цілому дисертаційна робота виконана на достатньо високому рівні, а наявні недоліки не впливають на її наукову цінність. Оцінюючи позитивно представлену дисертаційну роботу, необхідно зазначити про відсутність принципових зауважень.

У рамках дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Які на даний час існують методи оцінки мікросудин бляшки, кірм ультразвукової діагностики? В чому полягають переваги техніки чудової мікросудинної візуалізації?

2. У Ваших дослідженнях показник «ступінь стенозу» проявив статистично значимі відмінності в групах симптомних та безсимптомних пацієнтів лише по правому басейну передньої циркуляції. Чим Ви можете це пояснити?

3. Уточніть, які ще клініко-анамнестичні показники, отримані у Вашому дослідженні, мали вплив високого ступеня на ризик церебральної ішемії, окрім регулярності антигіпртензивної терапії?

10. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації відповідно до звіту подібності від 19.06.2024 р.

11. ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Деркача Бориса Вадимовича «Комплексна ультразвукографічна діагностика каротидних стенозів в оцінці ризику атеротромботичного інсульту», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування», є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, відповідає всім чинним вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» зі змінами, а її автор Деркач Борис Вадимович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування».

Офіційний опонент: завідувачка
кафедри неврології та нейрохірургії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Вікторія ГРИБ

