

## ВІДГУК

офіційного рецензента, професора, доктора медичних наук Насонової Тетяни Іванівни на дисертаційну роботу Семьонові Олександрі Володимирівни «Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» в разовій спеціалізованій раді ДФ 26.613.100 в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л.Шурика МОЗ України.

### Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність теми дисертації пов'язана з інтересом до проблеми ранньої діагностики когнітивних порушень та структурних змін, що відбуваються в головному мозку при старінні та різних захворюваннях, в тому числі при хворобі малих судин головного мозку (ХМС).

Проблема ранньої діагностики когнітивних порушень особливо актуальна в нинішній час, коли у переважній чисельності розвинутих країн відбувається зростання факторів ризику когнітивних порушень (артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, церебрального атеросклерозу та ін.) а також збільшення тривалості життя.

Результати міжнародних досліджень визначають клінічні варіанти ураження малих судин головного мозку, які включають як гострі цереброваскулярні події (наприклад, лакунарний інфаркт) так і синдроми, що характеризуються хронічним перебігом (судинні когнітивні порушення, постуральні порушення, депресія та тазові розлади). Ядром когнітивних порушень при ХМС є уповільнення швидкості психомоторних процесів та регуляторні порушення. Між тим, залишаються невизначеними деякі питання патогенезу, нейровізуалізаційних критеріїв діагностики та лікування ХМС.

Саме відсутність загальноновизнаних клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних критеріїв початкових стадій церебральної ХМС та нез'ясованість кореляційних складових ключових ланок її патогенезу обумовлюють необхідність поглиблених досліджень. Це потребує подальшого вивчення цієї проблеми і явилось мотивацією для виконання дисертаційної роботи.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертанткою одноосібно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. Одноосібно виконано дослідження та аналіз медичної документації, формування та обробку відповідних даних, проведено відбір пацієнтів для обстеження, клінічне та нейропсихологічне обстеження, аналіз та узагальнення результатів дослідження. Самостійно виконано статистико-математичну обробку, описання та наочне представлення отриманих результатів дослідження, сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

### **Новизна досліджень та одержаних результатів.**

Вперше досліджено особливості ранніх когнітивних розладів, зміни структури та кровопостачання білої речовини головного мозку у пацієнтів із церебральною ХМС з погляду на вік, в якому відбулася її клінічна маніфестація.

Встановлено, що початкові клініко-нейровізуалізаційні ознаки церебральної ХМС, які вперше виникають у 44–59 років, за характером та вираженістю майже не відрізняються від вікових змін у 60–75-літніх здорових осіб: часткова втрата ментальних функцій, за винятком орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільнення церебрального об'ємного кровотоку; зменшення анізотропної та зростання

вільної дифузії молекул води в білій речовині головного мозку.

За даними кореляційного аналізу доведено, що, ступінь когнітивних розладів при вперше виявленій в середньому віці ХМС визначають: атрофічні процеси, порушення кровопостачання та дифузії молекул води в білій речовині великих півкуль. У старших за 60 років пацієнтів негативний вплив на стан пізнавальних функцій головним чином здійснює церебральна атрофія.

Встановлено, що в білій речовині головного мозку у хворих на церебральну ХМС, що асоційована з ІЦД2 відбувається активація процесів астрогліозу та демієлінізації (збільшення числа та розмірів субкортикальних гіперінтенсивних осередків, статистично значуще зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії); при неамілоїдній мікроангіопатії, яка виникла на тлі наслідків радіаційного опромінення, домінують процеси розрідження нейроніа, про що свідчить достовірне зростання ізотропної дифузії поза межами основних провідних трактів.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Сформульовано критерії фізіологічних змін у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини головного мозку, які відбуваються в процесі переходу від середнього до похилого віку: часткова втрата ментальних функцій, за винятком доменів орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільненням церебрального об'ємного кровотоку; зменшенням на 21,0 – 37,0% коефіцієнту фракційної анізотропії та зростанням на 16,3 – 29,5 % середнього коефіцієнту дифузії в глибокій білій речовині (за результатами DTI-MPT).

На підставі результатів мультипараметричної МРТ визначено ранні ознаки церебральної хвороби малих судин: розширені периваскулярні простори і перивентрикулярна гіперінтенсивність глибокої білої речовини у поєднанні зі зменшенням коефіцієнта фракційної анізотропії та зростанням

середнього коефіцієнта дифузії поза межами провідних трактів великих півкуль головного мозку. Для динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію створено оригінальну шкалу для обчислення тягаря ранньої церебральної хвороби малих судин.

Запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів із ранніми проявами церебральної ХМС середнього та похилого віку.

### **Загальна характеристика змісту і структури дисертації.**

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота включає наступні розділи: анотація, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, присвячений аналізу новітніх літературних даних проблеми, розділ - характеристика досліджуваного матеріалу та методі дослідження, 4 розділи результатів власних оригінальних медичних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних у дисертації джерел (містить 269 посилань на першоджерела), та додатки.

В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення.

Вступ написаний за традиційною схемою. В ньому продемонстрована актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, структура та обсяг роботи. Показано, що когнітивні порушення при ХМС мають певні клінічні та нейровізуалізаційні відмінності у пацієнтів в різних вікових категоріях, та в залежності від наявності додаткових захворювань (наприклад, цукровий діабет) чи впливів факторів зовнішнього середовища (наприклад, іонізуюче опромінення).



1 розділ – «Огляд літератури» - присвячений клінічним, морфологічним та нейровізуалізаційним характеристикам церебральної ХМС і складається з 4 підрозділів. Здобувач демонструє глибоке знання проблеми. Базуючись на аналізі 269 публікацій, більшість з яких за останні роки, автор показує сучасне розуміння механізмів формування когнітивних порушень ХМС, чинників, що можуть вплинути на їх виникнення та посилення їх проявів, надає клінічні ознаки та нейровізуалізаційні діагностичні критерії. Розділ написаний гарною літературною мовою. Принципових зауважень немає.

Розділ 2 «Характеристика клінічного матеріалу та методи дослідження».

Дослідження виконано у 2018-2022рр. на клінічних базах неврологічних відділень Національного військово-клінічного центру «Головний клінічний госпіталь» МО України; ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України»; Поліклінічно-консультативному відділенні, відділеннях УЗД і МРТ ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

В даному розділі охарактеризовані обстежені групи пацієнтів, всього 110 пацієнтів. Достатня кількість для проведення статистичного аналізу отриманих даних. В процесі виконання роботи обстежено дві співставні за чисельністю та демографічними ознаками основні (34 і 37 пацієнтів) та дві контрольних (19 і 20 осіб) групи досліджуваних середнього й похилого віку. Для вирішення завдань стосовно особливостей ранньої діагностики церебральної ХМС у хворих на цукровий діабет 2-го типу та в осіб, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання, додатково створено відповідні основні та контрольні групи. Автор застосовувала сучасні методи дослідження: нейропсихологічні дослідження зі застосуванням шкал МоСА, MMSE, тестів фонетичної та семантичної швидкості мови (SSR, PhSR), батареї лобної дисфункції FAB; мультипараметрична високопольна (3T) МРТ та дифузійно-тензорна МРТ (DTI-MPT) із визначенням ранніх

візуальних ознак ранніх структурних змін білої речовини головного мозку, тягаря церебральної ХМС, коефіцієнтів фракційної анізотропії та дифузії (FA та MD); ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) судин голови/шиї з розрахунком об'ємної швидкості церебрального кровотоку (Гс VBF); загальні клініко-лабораторні дослідження, що спрямовані на підтвердження діагнозу ХМС. В кінці розділу наведений перелік статистичних методів, що застосовувались при обрахунках отриманих даних з обґрунтуванням їх використання.

Розділ 3. «Вікові особливості когнітивного статусу, структури та кровопостачання білої речовини головного мозку».

Автором визначено, що фізіологічні зміни у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини великих півкуль головного мозку, які відбуваються в процесі переходу від середнього до похилого віку, характеризуються: частковою втратою ментальних функцій, за винятком орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення; уповільненням церебрального об'ємного кровотоку; зменшенням анізотропної та зростанням вільної дифузії молекул води в провідних трактах та поза їх межами.

Дисертанткою було розроблено оригінальну шкалу обчислення ранніх МРТ ознак тягаря церебральної хвороби малих судин – ТЦХМСр. Встановлено, що частина гіперінтенсивних осередків у глибокій білій речовині головного мозку можуть утворюватися в процесі природного старіння та мають тенденцію до збільшення числа і поширеності ( $\Sigma$ ТЦХМС (Me (QI - QIII)): від 2 (1-2) балів у середньому віці до 3,5 (3-7) балів у похилому віці

Розділ 4 «Рання діагностика когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин у середньому віці». В розділі автор показала, що характер та вираженість ранніх когнітивних розладів при ХМС у середньому

віці ідентичні до вікових змін у 60 - 75-літніх здорових осіб. Ступінь порушення пізнавальних функцій головним чином визначають: старіння (rs:+0,631); атрофія (rs: +0,650) і кровопостачання головного мозку (rs: від -0,317 до-0,802) та процеси дифузії в основних провідних трактах і глибокій білій речовині поза їх межами (MD - rs: від +,0,495 до +0,597; FA - rs: від -0,412 до -0,603).

У пацієнтів із вперше виявленою у середньому віці церебральною ХМС усі показники мультипараметричної МРТ і мозкового об'ємного кровотоку мають достовірні відмінності від контрольних величин. Тим часом, виявлені зміни ідентичні до таких, що відбуваються в процесі фізіологічного старіння у похилому віці.

У 5 розділі «Рання діагностика когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин у похилому віці» показано, що єдиною достовірною відмінністю візуальних МРТ- маркерів церебральної ХМС, що триває до 10 років, у пацієнтів середнього похилого віку є число лакунарних інфарктів (2,9% проти 16,2% спостережень;  $p < 0,001$ ). Відносні зміни дифузійних коефіцієнтів у старших 60-ти років пацієнтів також менш виразні, ніж у молодших від 60 років хворих (максимальне зменшення FA на 24,1% - 18,6% проти 31,4% - 33,6%; найбільше зростання MD на 14,9% - 18,2% проти 31,4% та 33,6%). За даними кореляційного аналізу доведено, що у старших за 60 років пацієнтів на стан пізнавальних функцій негативно впливають, головним чином, вираженість атрофічних змін (rs: -0,673) і хронічна ішемія (rs: -0,794) головного мозку. В розділі представлено клінічні випадки, які наглядно демонструють зміни, що відбуваються у пацієнтів з ХМС.

6 розділ «Особливості ранньої діагностики хвороби малих судин, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу та радіаційним опроміненням» поділено на два підрозділи: «Особливості ранньої МРТ діагностики

церебральної хвороби малих судин у хворих на цукровий діабет 2-го типу» і «Особливості ранньої МРТ діагностики церебральної хвороби малих судин, що асоційована з радіаційним опроміненням». На підставі аналізу результатів мультипараметричної МРТ визначено особливості патологічних змін структури білої речовини головного мозку хворих на ХМС, що поєднана з ЦД2 та віддаленими наслідками радіаційного опромінення. Дифузне достовірне зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії разом зі зростанням бальної оцінки тягаря ХМС свідчило про наявність гіперглікемії. Не встановлено факту негативного впливу радіаційного опромінення на стан дифузійних процесів основних провідних трактів головного мозку. Для віддалених наслідків опромінення притаманним виявилось значне зростання вільної ізотропної дифузії за межами основних провідних трактів.

В 7 розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» висвітлені головні клінічні, параклінічні, нейропсихологічні, нейровізуалізаційні параметри, що були отримані при виконанні дисертаційної роботи. Стисло проаналізовано всі результати дисертаційної роботи.

Висновки. Дисертанткою сформульовані 7 чітких, конкретних, повністю обґрунтованих та достовірних висновків.

Наукові положення, висновки і рекомендації випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, які завершують роботу. Вони достовірні, мають теоретичне і практичне значення та відповідають меті і завданням дослідження.

У списку літератури представлено 269 джерел (84 кирилицею та 185 латиницею). Переважна більшість публікацій за останні п'ять років. Дисертаційна робота містить 39 таблиць і 39 рисунків. В роботі показано 3 клінічні випадки з поясненнями та деталізацією клінічної картини в поєднанні з МРТ ознаками. За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт (індексуються в SCOPUS – 3, у фахових виданнях категорії Б - 3). Матеріали



дисертаційної роботи достатньо апробовані: представлені на VII Національному Конгресі геронтологів і гериатрів України та 3 міжнародних науково-практичних конференціях, де автор виступала з доповідями.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстеженні 110 пацієнтів. Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних та їх адекватної статистичної обробки. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно випливають з проведених досліджень. Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів. Отримані інформовані згоди пацієнтів на участь у дослідженні. Автор дотримувалася конфіденційності особистих та медичних даних обстежених, що засвідчено протоколом комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика №6 від 03.10.2022. Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням сучасних адекватних та різноманітних статистичних методів. Наукові результати ілюстровані 38 таблицями та 39 рисунками.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 6 робіт у фахових наукових виданнях України, 3 з яких у виданнях, що індексуються Scopus. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Апробація результатів дисертації – доповіді та обговорення результатів дослідження на 4 наукових форумах з міжнародною участю.

**Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.**

У дисертації є певні недоліки, в першу чергу, невдалі вирази та друкарські помилки. Проте, зауваження не є принциповими і не впливають на наукові

досягнення отримані в дисертаційній роботі. В цілому дисертація написана на достатньому науковому рівні, має конкретний клінічний характер. Текст гарно ілюстрований 38 рисунками і 39 таблицями.

**При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:**

1. Які ланки патогенезу спорадичної неамілоїдної мікроангіопатії визначені як ранні прояви хвороби? Чому при тривалості захворювання до 10 років когнітивні порушення та патологічні зміни у білій речовині головного мозку ви вважаєте ранніми?
2. За якими критеріями Ви обирали шкали для оцінки когнітивного статусу досліджуваних? Які з них виявились найбільш інформативними з огляду кореляційних зв'язків між показниками нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень?
3. Розкажіть більш детально, в чому полягає різниця між ізотропною та анізотропною дифузією. На які морфологічні зміни вказують рівні коефіцієнтів FA і MD?
4. Чи існували чіткі кореляційні зв'язки, які б свідчили про негативний вплив порушень процесів дифузії в певній зоні інтересу на ту або іншу негативну функцію?
5. Як відрізняється рання клініко-нейровізуалізаційна маніфестація церебральної хвороби малих судин у похилому віці від такої в середньому віці?
6. Чим відрізняються ваші рекомендації по діагностиці ЦХМС та динамічному моніторингу пацієнтів в середньому й похилому віці?

**Висновок.**

Дисертаційна робота Семьонової Олександри Володимирівни «**Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку**», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» та виконана при науковому керівництві д. мед. н., професора Головченко Ю.І. є

завершеною кваліфікаційною самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 "Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44; Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 (редакція від 12.07.2019 р.) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». , та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Здобувач Семьонова Олександра Володимирівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:  
професор кафедри неврології №1,  
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,  
доктор медичних наук, доцент

Т. І. Насонова



МОЗ України  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ  
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
Міс. \_\_\_\_\_  
Завідаючий  
Ученый секретар \_\_\_\_\_  
» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

*Handwritten signature of T. I. Nasonova*