

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
старшого дослідника
Копчак Оксани Олегівни
на дисертаційну роботу
Семьонові Олександрі Володимирівни
«Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин
головного мозку»
представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
в разовій спеціалізованій раді в Національному університеті
охорони здоров'я України імені П. Л.Шупика МОЗ України**

1. Актуальність обраної теми дисертації

Цереброваскулярна хвороба є другою за частотою після хвороби Альцгеймера, причиною набутого когнітивного дефіциту. Проблема церебральної хвороби малих судин в сучасній неврології є надзвичайно актуальною з позиції нейрокогнітивних розладів різного ступеня вираженості, якими вона супроводжується. Не дивлячись на численні дані сучасних досліджень щодо особливостей клінічної маніфестації та діагностики ранніх проявів церебральної мікроангіопатії певні аспекти патогенезу та особливості клінічної картини потребують подальшого уточнення в різних вікових підгрупах та за умови певних патологічних станів та з використанням можливостей сучасних адекватних методів нейровізуалізації.

Саме тому, дисертаційна робота Семьонові О.В., яка має за мету підвищення ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень при церебральній хворобі малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак є актуальною, вчасною та перспективною для науки та практичної медицини.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з індивідуальним планом аспіранта.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота має концепцію, для обґрунтування якої автором розроблений чіткий, логічний дизайн, побудований на основі доказової медицини (матеріал, принцип формування груп, методи та аналіз результатів дослідження). Автором було остежено 110 осіб, які було розподілено на 4 групи: 2 основні групи середнього та похилого віку пацієнтів з церебральною хворобою малих судин (ЦХМС) та 2 контрольні групи практично здорових осіб відповідного віку. Групи були порівняні за співвідношенням статей, віку та рівнем освіти. Додатково було створено відповідні основні та контрольні підгрупи (АГ+ЦД2: n=22, АГ: n=25 та КГ: n=15; АГ+ІО: n=20, АГ: n=25 та КГ: n=15). Дисертант проводила обстеження хворих із застосуванням адекватних сучасних методів дослідження: клініко-неврологічного (анамнез, фізикальне обстеження, клініко-неврологічний огляд) та лабораторного (загальні аналізи крові та сечі; біохімічний аналіз крові (показники функції печінки, нирок, ліпідний та глікемічний профіль, електроліти); коагулограми; аналізу гормонів щитоподібної залози; визначення концентрації вітаміну В12 та фолієвої кислоти; серологічних досліджень (сифіліс, ВІЛ та інші нейроінфекції); нейропсихологічного дослідження зі застосуванням шкал МоСА (Montreal Cognitive Assessment), MMSE (Mini Mental State Examination); тестів фонетичної та семантичної швидкості мови (SSR, PhSR); батареї лобної дисфункції (FAB - Frontal Assessment Battery); мультипараметричної високопольної (3Т) МРТ із визначенням: візуальних ознак ранніх структурних змін глибокої білої речовини головного мозку; коефіцієнт фракційної анізотропії; ультразвукового дуплексного сканування брахіоцефальних судин із розрахунком об'ємної швидкості церебрального кровотоку (Tc VBF). Статистичний аналіз проводився за допомогою сучасних параметричних та непараметричних методів статистичної обробки даних з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. Все вище зазначене дозволило автору досягти мети дослідження і повністю вирішити

поставлені задачі. Кожне нове положення знайшло логічне, наукове обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації. Таким чином, достовірність даних дисертаційного дослідження підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних сучасних методів статистичної обробки отриманих результатів.

4. Наукова новизна та теоретична значимість отриманих результатів

Рецензована дисертаційна робота містить достатній об'єм інноваційних результатів. Провівши оцінку найважливіших здобутків дисертаційного дослідження, варто відмітити наступні результати, що мають вагому наукову новизну:

- вперше досліджено особливості ранніх когнітивних розладів, змін структури та кровопостачання глибокої білої речовини головного мозку у пацієнтів із церебральною хворобою малих судин з огляду на вік, в якому сталася її клінічна маніфестація;
- встановлено, що початкові клініко-нейровізуалізаційні ознаки ЦХМС, які вперше виникають у 44–59 років, за характером та виразністю майже не відрізняються від вікових змін у 60–75-літніх здорових осіб;
- встановлено особливості процесів, які впливають на стан когнітивних функцій у пацієнтів з ЦХМС в середньому віці (атрофічні процеси, порушення кровопостачання та дифузії молекул води в білій речовині великих півкуль) та в похилому віці (церебральна атрофія).
- описано особливості змін білої речовини головного мозку хворих на ЦХМС, що асоційована з ЦД2, та при неамілоїдній мікроангіопатії.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на: Першій спільній науково-практичній конференції неврологів та радіологів України з міжнародною участю «Підводні камені в діагностиці багатогнищового ураження головного мозку» (м. Київ, 2020); XXII Міжнародній науково-практичній конференції «Мультиmodalні механізми профілактики, патогенезу та терапії цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань» (м. Київ, 2021); VII Національному Конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 2021), Науково-практичній конференції

«Диагностические возможности мультипараметрических технологий высокопольной МРТ в клинической практике» XII Міжнародний медичний форум (м. Київ, 2021).

5. Практичне значення результатів дослідження

Практична цінність результатів дисертаційного дослідження полягає в створенні методологічних засад обстеження та динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію. Автором 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. На підставі результатів мультипараметричної МРТ дисертантом визначено ранні ознаки церебральної хвороби малих судин. Для динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію дисертантом створено оригінальну шкалу для обчислення тягаря ранньої церебральної хвороби малих судин. Запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів із ранніми проявами церебральної хвороби малих судин середнього та похилого віку.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес: Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, м. Дніпро; Одеського національного медичного університету МОЗ України, м. Одеса та практичну роботу: неврологічних відділень Тернопільської комунальної міської лікарні №2, м. Тернопіль; Комунального підприємства Обласна клінічна лікарня ім. Мечнікова, м. Дніпро; ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Поліклінічно-консультативному відділенні, відділеннях УЗД і МРТ ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України.

6. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації відповідно до звіту подібності від 17.06.2022 .

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 1 одноосібна; 3 - у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus.

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертантом спільно з науковим керівником була визначена тема дисертації, мета та задачі, дизайн дослідження. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, здійснено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи. Самостійно проведено детальне клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження осіб контрольних груп та хворих на ЦХМС. Автором самостійно створено базу даних; проведено статистичний аналіз результатів дослідження; сформульовані висновки та практичні рекомендації; підготовлені до друку наукові праці; забезпечено впровадження наукових розробок у наукову, педагогічну й практичну діяльність лікувальних закладів, освітніх та наукових установ. Автором написано текст усіх розділів дисертаційної роботи. Дисертант приймала участь у виконанні УЗДС та мультипараметричної МРТ; самостійно здійснювала постпроцесінгову обробку даних на порталі «IntelliSpacePortal MR Fibertrac».

9. Характеристика розділів та оцінка змісту дисертації

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю. Дисертація викладена українською мовою на 214 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, 2 додатків; містить 39 таблиць і 39 рисунків. Перелік посилань містить 269 джерел (84 кирилицею та 185 латиницею).

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи. У вступі чітко сформульовано мету і п'ять завдань відповідно до предмета та об'єкта дослідження, перераховано адекватно використані наукові методи, відображено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, а також наведено дані щодо структури, обсягу дисертації, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та значний особистий внесок здобувача.

У **першому розділі «Огляд літератури»** відображено обґрунтування вибору теми дослідження за результатами опрацювання вітчизняних і зарубіжних джерел в достатній кількості. Автором наведено сучасні погляди на морфологічні та нейровізуалізаційні характеристики церебральної хвороби малих судин. Проаналізовано дані сучасних літературних джерел щодо морфологічних нейропсихологічних та нейровізуалізаційних зіставлень за умови природного старіння головного мозку та при наявності когнітивних порушень при ЦХМС. Описано, відповідно до новітніх даних літератури, вплив факторів ризику, що модифікуються (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, радіаційне опромінення), на перебіг ЦХМС. Огляд літератури засвідчив достатній рівень обізнаності дисертанта із сучасним станом досліджуваної проблеми. Наприкінці даного розділу, закінчуючи аналіз наукових публікацій, що присвячені віковим особливостям когнітивних функцій, автор підкреслює властиві їм методологічні проблеми і тим самим визначає актуальність та місце власних досліджень у вивченні обраної проблеми. Даний розділ показав добрий аналітичний потенціал дисертанта.

У **другому розділі «Характеристика клінічного матеріалу та методи дослідження»** автором описано дизайн дослідження із зазначенням критеріїв включення та виключення. Детально вказана загальна клінічна характеристика хворих клінічних та контрольної груп. Описані з деталізацією використані методи нейропсихологічного та нейровізуалізаційного дослідження. Автором наголошено на розробці та запровадженні модифікованої для ранньої МРТ діагностики ЦХМС бальної шкали обчислення тягаря ЦХМС (ТЦХМСр) та проведенні оцінки МРТ- зображень за стандартами STRIVE і

шкалою ТЦХМСр у співставленні з традиційними градаціями Fazekas Scale. Автором використані сучасні методи статистичної обробки отриманих даних з використанням програмного забезпечення Microsoft® Excel 2002, StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10. Чітке втілення протоколу дослідження дисертантом дозволило сформувати досліджувані групи достатньої чисельності та застосувати сучасні релевантні статистичні методики обробки даних для отримання достовірних результатів, тобто вирішити поставлені у роботі мету та завдання. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

В третьому розділі **«Вікові особливості когнітивного статусу, структури та кровопостачання білої речовини великих півкуль головного мозку»** дисертантом наведено 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, що 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. На основі розробленої автором оригінальної шкали обчислення ранніх МРТ ознак тягаря церебральної хвороби малих судин – ТЦХМСр встановлено, що частина гіперінтенсивних осередків у глибокій білій речовині головного мозку (розширені периваскулярні простори, точкові підкіркові вогнища, перивентрикулярні ковпачки й обідки) можуть утворюватися в процесі природного старіння та мають тенденцію до збільшення числа і поширеності у середньому та похилому віці. Розділ добре ілюстровано численними рисунками, отримані дані дисертантом доцільно представлені та зведені у численні таблиці.

У четвертому розділі **«Рання діагностика когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин у середньому віці»**, провівши детальний аналіз отриманих даних автор наголошує, що характер та виразність ранніх когнітивних розладів при ЦХМС у

середньому віці ідентичні до вікових змін у 60 - 75-літніх здорових осіб і стосуються мультидоменних неамнестичних помірних порушень зі збереженими функціями пам'яті, орієнтації, семантичної та фонетичної швидкості мови. Дисертант в даному розділі підкреслює, що ступінь порушення пізнавальних функцій головним чином визначається старінням, атрофією, кровопостачанням головного мозку і процесами дифузії в основних провідних трактах та глибокій білій речовині поза їх межами. Проаналізувавши результати дослідження пацієнтів із вперше виявленою у середньому віці церебральною хворобою малих судин автор підкреслює, що усі показники мультипараметричної МРТ і мозкового об'ємного кровотоку мають достовірні відмінності від контрольних величин. В даному розділі автор наводить результати власного клінічного спостереження, що на мій погляд підкреслює практичну спрямованість проведеного дослідження.

У п'ятому розділі **«Рання діагностика когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин у похилому віці»** автором проводиться аналіз особливостей когнітивних порушень, змін структури та кровопостачання білої речовини головного мозку у хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію, яка була виявлена вперше у похилому віці, що здійснювалося у порівнянні з даними обстежень відповідної контрольної групи (КГ_{пв}) та основної групи пацієнтів середнього віку (СВ). В результаті проведених досліджень автор наголошує, що єдиною достовірною відмінністю візуальних МРТ- маркерів церебральної хвороби малих судин, що триває до 10 років, у пацієнтів середнього і похилого віку є число лакунарних інфарктів. Відповідно до даних кореляційного аналізу дисертантом доведено, що, у старших за 60 років пацієнтів на стан пізнавальних функцій негативно впливають, головним чином, виразність атрофічних змін та хронічна ішемія. Сприйняття матеріалу даного розділу значно полегшується численними рисунками з ілюстрацією отриманих результатів дослідження, в розділі наведено клінічне спостереження.

В 6 розділі **«Особливості ранньої діагностики хвороби малих судин, що**

асоційована з цукровим діабетом 2-го тип та радіаційним опроміненням», що складається з 2-х підрозділів, дисертантом на підставі аналізу результатів мультипараметричної МРТ визначено особливості патологічних змін структури глибокої білої речовини головного мозку хворих на ЦХМС, що поєднана з ЦД2 та віддаленими наслідками радіаційного опромінення. Зокрема, дифузне достовірне зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії разом зі зростанням бальної оцінки тягаря хвороби малих судин свідчило про наявність гіперглікемії. Автором не встановлено факту негативного впливу радіаційного опромінення на стан дифузійних процесів основних провідних трактів головного мозку, в той час як для віддалених наслідків опромінення притаманним виявилось значне зростання вільної ізотропної дифузії за межами основних провідних трактів. Розділ написаний докладно, чітко з детальним аналізом отриманих результатів, що вказує на високий аналітичний потенціал дисертанта, глибину практичної та теоретичної підготовки. Кожний підрозділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають отримані результати.

В розділі узагальнення та обговорення результатів дослідження автором коротко та чітко представлені основні положення отриманих результатів всіх розділів дисертаційного дослідження.

Висновки у кількості 7 є обґрунтованими, цілком випливають із змісту роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням статистичної достовірності отриманих результатів, тому не викликають сумнівів.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну спрямованість роботи та важливість її для оптимізації ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин.

10. Недоліки щодо змісту і оформлення

Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Семьонові О.В. як таку, що має високий науковий та практичний рівень, слід вказати незначні зауваження:

- 1) перенасиченість роботи таблицями;

- 2) наявність окремих стилістичних та пунктуаційних помилок;
- 3) висновки, на мою думку, слід було б подати у більш лаконічній формі

Однак, зазначені зауваження не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи, не зменшують її наукової новизни та практичної значимості.

11. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

1. У своїй роботі Ви пишете, що виявлені зміни щодо стану когнітивних функцій, мозкового кровотоку та мультипараметричних даних нейровізуалізації у пацієнтів ЦХМС ідентичні до таких, що відбуваються в процесі фізіологічного старіння у похилому віці. Який алгоритм клінічного ведення таких пацієнтів, чи слід їм проводити профілактику когнітивного зниження і в чому вона полягатиме?
2. В клінічному випадку 5.2, який Ви наводите в дисертаційній роботі у пацієнтки виявлено помірні мультидоменні КП. Чи отримувала пацієнтка лікування, якщо так, то яке?
3. Чи виявлено Вами відмінності в даних когнітивного стану у хворих з церебральною хворобою малих судин, що асоційована з радіаційним опроміненням та в пацієнтів з ЦХМС, що поєднана з ЦД2?

12. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Семьонові Олександрі Володимирівни «Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, виконана при науковому керівництві д.мед.н., проф. Головченка Юрія Івановича є завершеною, кваліфікаційною та самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею. Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Семьонові О.В. «Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку» 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».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедрою неврології,
психіатрії та фізичної реабілітації
ПВНЗ «Київський медичний університет»
д.мед.н., старший дослідник



О.О. Копчак

