

ВІДГУК

рецензента, доктора медичних наук, старшого дослідника Глоби Марини Василівни, на дисертацію Семьонової Олександри 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» (наукова спеціальність «Нервові хвороби»)

Актуальність обраної теми дисертації.

Когнітивні порушення при хворобі малих судин головного мозку є предметом уваги багатьох наукових досліджень, зважаючи на загальну тенденцію до «постаріння» населення та зростання судинних дементних розладів в популяції. Ураження дрібних судин головного мозку на тлі різних етіологічних чинників, що включають артеріальну гіпертензію, церебральний атеросклероз, цукровий діабет, амілоїдну ангіопатію та інші, об'єднують поняттям «церебральна хвороба малих судин» (ЦХМС), з клінічними проявами у когнітивній та руховій сферах, та з безсимптомними змінами білої речовини головного мозку на МРТ-зображеннях. Незважаючи на широту існуючих досліджень, недостатньо уваги науковців приділено раннім проявам ЦХМС за умов первинної клінічної маніфестації у середньому або похилому віці та нейровізуалізаційним критеріям початкових стадій ЦХМС, вказане обумовлює актуальність поглиблених досліджень в цьому напрямку. Здобувачка зосереджує дисертаційне дослідження на ранній діагностиці ЦХМС типу спорадичній неамілоїдній мікроангіопатії, з врахуванням віку пацієнтів та наявності чинників ризику, що модифікуються, та обирає за мету дисертаційного дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень при церебральній хворобі малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак.

Наукова новизна отриманих результатів.

В дисертаційній роботі вперше досліджено особливості ранніх когнітивних розладів, змін структури та кровопостачання глибокої білої речовини головного мозку у пацієнтів із ЦХМС з погляду на вік, в якому відбулася 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. З'ясовано, що при клінічній маніфестації ЦХМС у похилому віці виразність змін (відносно контрольних) показників нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень менша ніж у молодших від 60-ти років пацієнтів.

Доведено, що, ступінь когнітивних розладів при вперше виявленій в середньому віці ЦХМС 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 особливості змін глибокої білої речовини головного мозку хворих на ЦХМС, що асоційована з цукровим діабетом другого типу, полягають в активації процесів астрогліозу та демієлінізації; при неамілоїдній мікроангіопатії, яка виникла на тлі наслідків радіаційного опромінення, домінують процеси розрідження нейропіля, про що свідчить достовірне зростання ізотропної дифузії поза межами основних провідних трактів.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичну цінність дисертаційного дослідження складає розробка методологічних засад обстеження та динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію.

Дисертанткою сформульовані 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; уповільнення церебрального об'ємного кровотоку; зменшення коефіцієнту фракційної анізотропії та зростання середнього коефіцієнту дифузії в глибокій білій речовині за результатами дифузійно-тензорної (DTI)-МРТ.

Здобувачкою визначені та рекомендовані для практичного застосування ранні діагностичні ознаки ЦХМС на підставі аналізу даних мультипараметричної МРТ, що включають: 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 бального обчислення тягара ранньої церебральної хвороби малих судин.

Запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів із ранніми проявами ЦХМС в категоріях середнього та похилого віку. Здобувачкою виведені рекомендації щодо призначення DTI-МРТ старшим пацієнтам, яке доцільне тільки у тих випадках, коли за допомогою УЗДС і конвенційних МР-технологій не вдається з'ясувати причину когнітивних порушень.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертаційної роботи.

Послідовність викладення дисертаційного матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота складається із анотації двома мовами (українською та англійською), змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури за темою дослідження (Розділ 1), п'яти розділів власних досліджень, результати яких аналізуються та узагальнюються у відповідному розділі, висновків, практичних рекомендацій, списком використаної літератури та додатку. В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення. У вступі відображена актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок дисертантки, апробація результатів дослідження, структура та обсяг роботи.

Розділ 1 Огляд літератури демонструє глибоке вивчення здобувачкою проблеми ЦХМС. Наводиться класифікація типів ЦХМС, аналізуються патогенетичні механізми, морфологічні та нейровізуалізаційні характеристики захворювання. Розглядаються сучасні МРТ-маркери патологічних змін при ЦХМС, акцентується необхідність розробки уніфікованих способів визначення ступеня тяжкості, або тягаря хвороби. Базуючись на аналізі останніх публікацій, авторка відображає сучасне уявлення про когнітивні порушення при ЦХМС, проводить морфологічні, нейропсихологічні та нейровізуалізаційні зіставлення. Вказує, що саме ранній діагностиці недементних когнітивних порушень у молодших від 60 років пацієнтів та умовно здорових осіб присвячено невелике число робіт. Здобувачкою аналізується література з проблеми природного старіння головного мозку в аспекті морфологічних, нейровізуалізаційних, з урахуванням змін церебрального кровообігу, та нейропсихологічних зіставлень, наводяться проблемні питання проведених міжнародних досліджень. Досліджуються літературні дані щодо впливу чинників ризику, що модифікуються (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, радіаційне опромінення), на перебіг церебральної хвороби малих судин. Наприкінці розділу наводяться висновки, що обґрунтовують актуальність обраної теми дисертації та напрямку досліджень.

Представлений в розділі аналіз літератури характеризує чудову обізнаність та професіоналізм здобувачки в існуючих методах діагностики обраної патології, в тому числі й особливо, сучасних нейровізуалізаційних дослідженнях, демонструє ерудицію та аналітичні здібності дисертантки. Зауважень до розділу немає.

В розділі 2 представлені характеристика клінічного матеріалу та методи дослідження. Характеризується основна та контрольні групи пацієнтів, критерії відбору,

оціночні шкали. В розділі наведені результати клініко-неврологічного обстеження хворих; обґрунтовано вибір інструментальних методів діагностики – ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) брахіоцефальних судин, мультипараметрична МРТ, методи статистичної обробки даних. Авторкою наводиться розроблена особисто та запроваджена бальна шкала обчислення тягаря ЦХМС (ТЦХМСр), модифікована для ранньої МРТ діагностики хвороби малих судин, авторська шкала в процесі оцінки даних МРТ-зображень співставляється зі стандартними градаціями опису судинних змін головного мозку. Наводяться обрані показники кількісної оцінки ступеня порушення мікроструктури білої речовини головного мозку – ізотропної (коефіцієнт середньої дифузії, MD) та анізотропної дифузії (коефіцієнт фракційної анізотропії – FA) та зони їх обчислення відповідно напрямку дослідження.

Обраний дизайн дослідження відповідає поставленій меті, підбір груп спостережень дає можливість адекватного порівняння результатів. Слід підкреслити високий рівень залученої в дослідження сучасної нейровізуальної діагностики, новаторський підхід до застосування показників мультипараметричної МРТ. Принципових зауважень до розділу немає. Зустрічаються окремі скорочення, розшифрування котрих не продубльовано в тексті. Було б доцільно додати коментар щодо подальшого використання авторської шкали ТЦХМСр (в 4-му розділі в аналіз включено спостереження з кількістю балів, що виходить за межі рекомендованої).

Розділ 3 – «Вікові особливості когнітивного статусу, структури та кровопостачання білої речовини півкуль головного мозку» включає вивчення природних вікових змін когнітивних функцій, яке простежено в контрольних групах спостереження середнього та похилого віку. Проведені співставлення тотальної об'ємної швидкості кровотоку за даними УЗДС (за сумою показників по обох ВСА та ХА), оцінка структурних змін головного мозку за даними МРТ-коефіцієнтів FA та MD та їх співвідношень у волокнах і зонах інтересу правої та лівої півкулі великого мозку. Досліджені кореляційні зв'язки між віком та окремими показниками нейропсихологічних, нейровізуалізаційних досліджень, а також показниками тотальної об'ємної швидкості кровотоку. Розділ завершується висновками щодо визначених змін у когнітивному статусі, кровопостачанні та процесах дифузії білої речовини великих півкуль головного мозку в процесі переходу від середнього до похилого віку. Встановлені певні структурні зміни у глибокій білій речовині головного мозку в процесі природного старіння, підкреслено значення розробленої оригінальної шкали ранніх МРТ ознак тягаря ЦХМС. Розділ гарно ілюстрований таблицями та рисунками. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 4 присвячено ранній діагностиці когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при ЦХМС у середньому віці.

Авторкою представлено результати нейропсихологічних обстежень контрольної та основної груп досліджуваних середнього віку; МРТ показники за шкалами (в тому числі у співставленні зі розробленою автором шкали тягаря ЦХМС), продемонстровано існування кореляції між візуальними і довізуальними МРТ-маркерами ЦХМС у пацієнтів середнього віку. Представлено кореляційні зв'язки між показниками нейро-психологічних та нейровізуалізаційних досліджень при ЦХМС у пацієнтів середнього віку, які свідчили про вплив ранніх структурних змін глибокої білої речовини головного мозку. Наведено також клінічне спостереження, що демонструє існування «довізуальних» МРТ- маркерів ЦХМС, якими є зменшення коефіцієнта анізотропної (FA) дифузії та зростання коефіцієнта ізотропної (MD) дифузії.

Ретельно проведений та гарно проілюстрований порівняльний статистичний аналіз нейро-психологічних та нейровізуалізаційних показників основної та контрольної груп середнього віку дозволив здобувачці сформулювати висновки до розділу щодо характеру ранніх когнітивних розладів та показників мультипараметричної МРТ і мозкового об'ємного кровотоку при ЦХМС з дебютом у середньому віці, які виявились ідентичними до фізіологічних вікових змін у 60 – 75-літніх здорових осіб, та визначались такими чинниками як: старіння, атрофія, кровопостачання головного мозку і процеси дифузії в основних провідних трактах та глибокій білій речовині поза їх межами.

Принципових зауважень до розділу немає. Не всі когнітивні домени, що аналізує дисертантка, є в переліку скорочень. Спостерігається тенденція здобувачки до трансформування в тексті дисертації показнику тотальної об'ємної швидкості кровотоку (по 2-х ВСА та 2-х ХА за даними УЗДС) в термін «мозкового об'ємного кровотоку», що не є тотожним поняттям.

Розділ 5 присвячено ранній діагностиці когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при ЦХМС у похилому віці. В розділі опрацьовано результати нейропсихологічних та нейровізуальних обстежень основної та контрольної груп досліджуваних похилого віку, їх порівняння, в тому числі у співставленні з групою пацієнтів середнього віку, проаналізовано та проілюстровано кореляційні зв'язки. Авторкою відзначено принципову відмінність впливу порушень процесів дифузії в білій речовині головного мозку на когнітивний стан пацієнтів із ЦХМС середнього і похилого віку: у старших досліджуваних питома вага виявлених помірних кореляційних зв'язків виявилась значно меншою. Здобувачка також наводить клінічні спостереження, які завершує доповненням клінічного діагнозу, рекомендаціями стосовно

подальшого спостереження пацієнта в аспекті когнітивних доменів та показників DTI-MPT: FA і MD. Розділ завершується висновками, які підкреслюють особливість візуальних MPT-маркерів ЦХМС у пацієнтів похилого віку та вплив виразності атрофії головного мозку та хронічної ішемії на пізнавальні функції у старших за 60 років пацієнтів. Розділ 5, як і попередній, чудово ілюстрований рисунками і таблицями. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділі 6 представляє дослідження особливостей ранньої діагностики хвороби малих судин, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу та радіаційним опроміненням. Для аналізу створену основну, порівняльну та контрольну групи спостереження по кожному розглянутому захворюванню. 1-й підрозділ аналізує особливості ранньої MPT-діагностики ЦХМС у хворих з цукровим діабетом 2 типу. У процесі дослідження визначено дифузне достовірне зменшення коефіцієнта FA, а також зростання бальної оцінки тягаря ЦХМС за наявності у пацієнтів цукрового діабету. 2-й підрозділ досліджує особливості ранньої MPT-діагностики ЦХМС, що асоційована з радіаційним опроміненням. Виявлено значне зростання вільної ізотропної дифузії (MD) за межами основних провідних трактів, не встановлено факту негативного впливу радіаційного опромінення на стан дифузійних процесів основних провідних трактів головного мозку. Встановлені положення доведені статистично, представлені в таблицях та проілюстровані рисунками.

Є зауваження до формулювання 1-го висновку. В контексті висновку не зовсім коректно пов'язувати визначені у групі хворих на цукровий діабет особливості патологічних змін структури глибокої білої речовини мозку з рівнем глікемії, який може бути і скоригованим, доцільніше констатувати асоціацію з більш вираженим судинним ураженням головного мозку на тлі цукрового діабету 2 типу.

Розділ Аналіз та узагальнення результатів дослідження підсумовує отримані дані та оцінює їх з огляду на сучасні наукові дослідження, підкреслюючи новизну та значимість розробок дисертаційної роботи.

Висновки дають відповідь на всі поставлені завдання, закономірно витікають з отриманих результатів.

Практичні рекомендації містять поради застосування нейропсихологічного тестування та нейровізуалізаційних досліджень відповідно до мети дослідження, націлені на сприяння покращення ранньої діагностики та ефективного динамічного спостереження пацієнтів з ЦХМС.

Список літератури містить 269 джерел за темою дисертації, що відповідають вимогам. У додатку відображені публікації автора.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій.

Достатня за об'ємом вибірка пацієнтів, дизайн дослідження зі залученням інформативних сучасних методик, правильно обрані методи статистичної обробки даних зумовлюють достовірність отриманих здобувачкою результатів. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно впливають з проведених досліджень.

Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) та “Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини”. Від усіх учасників дослідження одержано інформовану згоду на участь. Дослідження схвалила експертна комісія з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

В рамках означеної теми дисертаційної роботи 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. Тези доповідей автора опубліковано в збірниках матеріалів міжнародного наукового форуму, науково-практичних конференцій та конгресу.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Дисертація написана на високому науковому рівні, гарною мовою. У роботі зустрічаються окремі скорочення, розшифрування яких не продубльовано в тексті, є непринципові зауваження щодо формулювання окремих положень, які не впливають на зміст дисертації. Текст дисертації викладений на 214 сторінках, багато ілюстрований таблицями та рисунками, достовірність результатів досліджень ретельно статистично підтверджена. Здобувачка демонструє високий науковий рівень, переконливо аргументує представлені результати.

Під час рецензування роботи в рамках дискусії виникли певні запитання до здобувача:

1. Які особливості розробленої Вами шкали тягаря ЦХМС роблять її більш доцільною для практичного використання порівняно з існуючими шкалами?
2. Як використовувались результати лабораторних досліджень, проведених в когортах пацієнтів, в ході дисертаційного дослідження в контексті аналізу даних?

3. Чим, на Вашу думку, можна пояснити уповільнення об'ємної швидкості кровотоку за даними УЗДС в групі спостереження середнього віку? Чи вважаєте Ви, що показник об'ємної швидкості кровотоку за сумою показників по сонних та хребтових артеріях відображає об'ємний мозковий кровотік во всіх клінічних випадках?

Висновок. Дисертаційна робота Семьонові Олександрі Володимирівни «Вікові особливості когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку» є закінченою кваліфікаційною та 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 постановами Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44, Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 (редакція від 12.07.2019 р.) «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», 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».

Рецензент:

доцент кафедри радіології
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук,
старший дослідник

Марина ГЛОБА

