

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри неврології, декана медичного факультету №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Мельника Володимира Степановича 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.Шупика МОЗ України

### **Актуальність теми дисертаційного дослідження.**

Висока поширеність церебро-васкулярних хвороб, які в більшості випадків супроводжуються когнітивними порушеннями зумовлює високу актуальність даного дослідження. Ураження дрібних артерій, артеріол, венул та капілярів головного мозку може бути спричинене різними етіологічними чинниками та класифікується на 6 типів за патогенетичними ознаками - спорадична неамілоїдна мікроангіопатія (CHAMA), спорадична і спадкова церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА), спадкова (CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, ЦХМС на тлі мутації гена COL4A1 та ін.), запальна та імуноопосередкована, венозний колагеноз та інші варіанти. На сьогодні існує багато робіт присвячених вивченню когнітивних порушень при різних судинних захворюваннях головного мозку, однак саме дослідженню аспектів когнітивного зниження з урахуванням морфо-функціонального стану головного мозку у пацієнтів з ураженням малих судин приділялось недостатньо уваги.

В дисертаційній роботі Семьонові Олександрі Володимирівни здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення

актуальної проблеми сучасної неврології - ранньої діагностики вікових особливостей когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку.

Отримані результати дослідження розширюють сучасні уявлення про взаємозв'язок між ранніми когнітивними порушеннями, змінами структури та кровопостачання білої речовини головного мозку у пацієнтів із церебральною хворобою малих судин (ЦХМС). Використані ультрасучасні технології дифузійно-тензорної (DTI) МРТ і МР-трактографії, які надають унікальну можливість прижиттєвого вивчення молекулярних і мікроструктурних змін провідних шляхів головного мозку.

Зазначене вище обумовлює актуальність та значимість дисертаційної роботи Семьонові Олександрі Володимирівни, яка присвячена підвищенню ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень при церебральній хворобі малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертація Семьонові Олександрі Володимирівни є сучасним дослідженням та виконана на достатньому науковому рівні. Мета, об'єкт і предмет дослідження відповідають обраній темі дисертації. Досягнення мети дослідження реалізовано через виконання поставлених завдань та дизайну дослідження. Наукові положення та висновки дисертації ґрунтуються на результатах комплексних клінічних та інструментальних досліджень. Обстежено 110 хворих, які відповідно до поставлених задач були розподілені на групи. Достовірність одержаних результатів підтверджується дослідженням достатнього за обсягом первинного матеріалу на кожному етапі.

Результати дослідження автор обробила з використанням сучасного статистичного аналізу. Всі положення роботи науково обґрунтовані та статистично підтверджені.

Отже, роботу виконано на достатньому науково-методичному рівні, що відповідають вимогам, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Дисертація містить важливі теоретичні і практичні положення. Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше досліджено вікові особливості ранніх когнітивних розладів, з урахуванням мікро-структурних змін білої речовини головного мозку у пацієнтів з ураженням малих судин головного мозку. Автором встановлено, що початкові клініко-нейровізуалізаційні ознаки ЦХМС, а саме - 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, які вперше виникають у пацієнтів середнього віку (44–59 років), за характером та вираженістю майже не відрізняються від вікових змін у пацієнтів похилого віку (60–75-річних здорових осіб). Встановлено, що у похилому віці вираженість змін (відносно контрольних) показників нейропсихологічних і нейровізуалізаційних досліджень менша ніж у молодших від 60-ти років пацієнтів. В роботі показано, що ступінь когнітивних розладів при вперше виявленій в середньому віці хворобі малих судин головного мозку корелює з атрофічними змінами, порушенням кровопостачання та дифузії молекул води в білій речовині великих півкуль. Водночас у старших за 60 років пацієнтів негативний вплив на стан пізнавальних функцій першочергово зумовлений

церебральною атрофією. Також автором встановлені особливості змін білої речовини головного мозку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (активація процесів астрогліозу та демієлінізації) та осіб, які перенесли радіаційне опромінення (неамілоїдна мікроангіопатія та розрідження нейропіля).

### **Практична цінність роботи.**

Дисертантом 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 визначено ранні ознаки церебральної хвороби малих судин. Для динамічного спостереження хворих на спорадичну неамілоїдну мікроангіопатію запропоновано оригінальну шкалу для обчислення ступеня вираженості ранньої церебральної хвороби малих судин та запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження за даною категорією пацієнтів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені навчальний процес: Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро; Одеського національного медичного університету, м. Одеса та практичну роботу: неврологічних відділень Тернопільської комунальної міської лікарні №2; 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».

**Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях.**

Основні положення дисертації опубліковані в 6 наукових працях: 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. Зміст дисертаційної роботи повною мірою відображений в опублікованих наукових працях.

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності.**

Дисертація написана українською мовою, її структура відповідає вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40, викладена на 214 сторінках друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 269 літературних першоджерел, із яких 84 опубліковано кирилицею, 185 – латиницею. Дисертація проілюстрована 39 таблицями та 38 рисунками. У вступі автором обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та задачі, наведена інформація про наукову та практичну цінність роботи, особистий внесок автора, апробацію результатів дослідження, публікації.

Перший розділ присвячений огляду літератури за темою дослідження, складається з чотирьох підрозділів і викладений на 20 сторінках. Автор узагальнила наукові дані щодо морфологічних та нейровізуалізаційних характеристик церебральної хвороби малих судин при різних її варіантах (спорадичній неамілоїдній мікроангіопатії (СНАМА); спорадичній і спадковій церебральній амілоїдній ангіопатії (ЦАА); спадковій ЦХМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, хвороба Фабрі, ЦХМС при мутації гена COL4A1 та ін.); ЦХМС, опосередкованій запаленням та імунними процесами; венозному колагенозі тощо).

Висвітлені сучасні уявлення щодо когнітивних порушень при хворобі малих судин головного мозку на основі співставлення морфологічних, нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак. Проведено аналіз літературних даних щодо морфологічних, нейровізуалізаційних та нейропсихологічних змін при природньому старінні головного мозку, а саме: одна з найтиповіших морфологічних ознак старіючого мозку — зменшення клітинної щільності та зменшення числа нейрональних синапсів, яке спостерігають переважно в корі лобних часток та субкортикальних структурах. Відбувається поступове зниження показники церебральної тканинної перфузії. Втрачається здатність зосереджуватись на певній інформації в навколишньому середовищі та/або на декількох завданнях одночасно (вибіркова або довільна увага). В останньому підрозділ огляду літератури автор зосередилась на впливі модифікованих факторів ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, радіаційне опромінення) на перебіг церебральної хвороби малих судин. Розділ містить аналіз сучасного стану проблеми, що вказує на обізнаність автора та здатність на сучасному рівні аналізувати літературні джерела.

Другий розділ – містить інформацію про об'єкт та методи, які були використані в дисертаційній роботі. Результати дослідження ґрунтуються на матеріалах обстеження 110 пацієнтів. У розділі належним чином описані критерії включення у дослідження, розкрита методика та обсяг проведених досліджень. Використання широкого набору сучасних та адекватних клінічних та інструментальних методів під час проведення дослідження є достатнім для вирішення поставлених задач. Обрані статистичні методи дозволили якісно проаналізувати отримані дані.

Результати власних досліджень (розділ 3, 4, 5 та 6) викладені достатньо повно, автор ретельно описує і аналізує отримані дані на кожному етапі роботи. У третьому розділі «Вікові особливості когнітивного статусу, структури та кровопостачання білої речовини

великих півкуль головного мозку» дисертант показала, що в процесі переходу від середнього до похилого віку відбувається часткова втрата ментальних функцій, за винятком орієнтації, пам'яті, семантичної й фонетичної швидкості мовлення, уповільнюється церебральний об'ємний кровотік, зменшується анізотропія та зростає вільна дифузія молекул води в провідних трактах та поза їх межами. Розроблено оригінальну шкалу обчислення ранніх МРТ ознак церебральної хвороби малих судин

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений ранній діагностиці когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин у середньому віці. Автор довела, що характер та вираженість ранніх когнітивних розладів при ЦХМС у здорових осіб у середньому та похилому віці вірогідно не відрізняється, реєструються помірні мультидоменні неамнестичні порушення зі збереженими функціями пам'яті, орієнтації, семантичної та фонетичної швидкості мови. Ступінь порушення когнітивних функцій головним чином визначають наявність атрофії, кровопостачання головного мозку, процеси дифузії в основних провідних трактах та білій речовині поза їх межами. Водночас у пацієнтів із вперше виявленою у середньому віці церебральною хворобою малих судин усі показники мультипараметричної МРТ і мозкового об'ємного кровотоку мають достовірні відмінності від контрольних величин та відповідають фізіологічному старінню у похилому віці. Наведений один клінічний випадок.

У наступному 5 розділі дисертації, автор наводить дані, щодо ранньої діагностики когнітивних розладів, порушень структури та кровопостачання білої речовини головного мозку при церебральній хворобі малих судин саме у осіб похилого віку. Продемонстровано, що на відміну від хворих середнього віку, у пацієнтів похилого віку не спостерігається настільки істотного відносного зменшення показників

нейропсихологічного обстеження (ПВ: від 43,2% до 73,0%; СВ: від 0 до 91,2%). Питома вага випадків погіршення виконавчих функцій (EIS) відносно контрольних показників у групі ПВ становила тільки 54,1% проти 91,2% у групі СВ. Найбільше число відхилень від контрольних показників в когорті хворих похилого віку зафіксовано в домені VIS (27 (73,0%)). Якщо серед досліджуваних групи пацієнтів середнього віку (4 розділ дисертації) випадків зменшення бальної оцінки функції запам'ятовування (MIS) виявлено не було, то в групі ПВ їх відсоток досяг 59,5%. Помірні порушення пізнавальних функцій одночасно в 5 доменах вірогідно частіше реєструвались саме у хворих похилого віку. Таксамо, як і у молодших від шістдесяти років пацієнтів, не зафіксовано повної або часткової втрати орієнтації, а переважну їх більшість 64,9% складали поєднані ПКП виконавчої, візуально-конструктивної функцій, мовлення та уваги. Кількість лакунарних інфарктів була єдиною достовірною відмінністю візуальних МРТ-маркерів церебральної хвороби малих судин, що триває до 10 років, у пацієнтів середнього і похилого віку, в яких очікувано вірогідно переважала. Наведені дані також продемонстровані на прикладі двох клінічних випадків

В наступному, шостому розділі, дисертант зосередилась на особливостях ранньої діагностики церебральної хвороби малих судин, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу або радіаційним опроміненням. Було виділено два підрозділи – перший, присвячений хворим на цукровий діабет 2-го типу, другий - з радіаційним опроміненням. На підставі аналізу результатів мультипараметричної МРТ визначено особливості патологічних змін структури білої речовини головного мозку у хворих на ЦХМС, що поєднана з ЦД2 та віддаленими наслідками радіаційного опромінення. У пацієнтів з ЦД виявлені зміни були логічно пов'язані з наявністю гіперглікемії, а саме - дифузне достовірне зменшення коефіцієнта фракційної анізотропії. Водночас, факту негативного впливу



радіаційного опромінення на стан дифузійних процесів основних провідних трактів головного мозку не встановлено. Для віддалених наслідків опромінення притаманним виявилось значне зростання вільної ізотропної дифузії за межами основних провідних трактів.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить узагальнення отриманих результатів, аналізує та порівнює з даними, отриманими іншими дослідниками.

На підставі отриманих результатів власних досліджень дисертант сформулювала сім обґрунтованих висновків, які повністю відповідають меті дослідження та розкривають всі поставлені завдання дослідження.

Також автор сформулювала ґрунтовні практичні рекомендації, які можуть бути використані в клінічній практиці неврологічних відділень.

Зміст анотації відповідає змісту дисертаційної роботи. Анотація та дисертація оформлені у повній відповідності до існуючих вимог до дисертаційних робіт поданих на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

### **Недоліки та зауваження щодо змісту дисертації.**

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні описки. Автором використовуються різні (хоча й достатньо тотожні) формулювання діагнозу - хвороба малих судин головного мозку та церебральна хвороба малих судин. На фоні глибокого аналізу сучасних нейровізуалізаційних методів обстеження, опису саме клініко-неврологічних особливостей приділено менше уваги. В переліку літературних джерел небажаним є використання праць авторів з країни-агресора та згідно сучасних вимог краще уникати самоцитувань.

Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову, теоретичну та практичну цінність.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою залишились деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Які особливості когнітивних порушень Ви можете виділити у пацієнтів з церебральною хворобою малих судин та цукровим діабетом, а також у пацієнтів, які перенесли радіаційне опромінення?

2. Як Ви можете пояснити, що у пацієнтів похилого віку на відміну від хворих середнього віку, не спостерігається настільки істотного відносного зменшення показників нейропсихологічного обстеження?

3. Чим Ви поясните виявлений факт, що у пацієнтів із вперше виявленою у середньому віці церебральною хворобою малих судин усі показники мультипараметричної МРТ відповідають відповідним показникам осіб похилого віку з фізіологічним старінням, адже не всі процеси фізіологічного старіння пов'язані саме з церебральним мозковим кровоотоком?

### **Висновок.**

Дисертаційна робота аспіранта Семьонові Олександри 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» в разовій спеціалізованій раді ДФ 26.613.100 в Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову задачу сучасної неврології -

підвищення ефективності ранньої діагностики когнітивних порушень при церебральній хворобі малих судин через визначення вікових особливостей її клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних ознак.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів дисертаційна робота 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».

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

**Декан**  
**медичного факультету №1,**  
**професор кафедри неврології**  
**Національного медичного університету**  
**імені О.О. Богомольця,**  
**д.мед.н., професор**

**Мельник В.С.**

