

Відгук

офіційного опонента д. мед. н., зав. відділу вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ» Бачинської Н.Ю. на дисертаційну роботу Мартинчук Юлії Миколаївни «Особливості лікування атеротромботичного і кардіоеMBOLІчного підтипів ішемічного інсульту з застосуванням тромболітичної терапії» на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю нервові хвороби.

Актуальність дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.

Актуальність дисертаційної роботи полягає в вивченні нерідко фатальної патології – ішемічного інсульту. Інсульт являється однією з основних причин фізичної, психічної і як наслідок соціальної недієздатності. Зростання кількості хворих, що перенесли інсульт із значним відсотком інвалідизації, велика кількість етіологічних факторів обумовлює актуальність вивчення різноманітних аспектів цієї патології, в

У переважній більшості випадків розвиток гострих порушень мозкового кровообігу зумовлений атеротромбозом чи тромбоеMBOLІєю судин головного мозку. В сучасній стратегії лікування хворих в гострому періоді ішемічного інсульту важлива роль належить реперфузії ураженої церебральної артерії, зокрема за допомогою тромболітичної терапії (ТЛТ) із застосуванням рекомбінантного тканинного активатора плазміногена (rt-PA), яка є найбільш ефективною в перші хвилини/часи розвитку ішемії мозку, коли значна частина змін, що виявляються за допомогою методів нейровізуалізації має зворотній характер, а каскад ішемічних змін знаходиться на початковій стадії.

Таким чином, актуальність даної роботи обумовлюється тим, що у хворих з ішемічним інсультом атеротромботичного (АТ) і кардіоеMBOLІчного підтипів (КЕ) проведено ретельне дослідження по відборі пацієнтів до проведення ТЛТ

та вивченню особливостей ефективності ТЛТ в часі з урахуванням регресу неврологічного дефіциту і рівня повсякденної активності. Комплексний аналіз методів клініко-неврологічного, нейровізуалізаційного дослідження та ультразвукового дуплексного сканування магістральних артерій голови і шиї дозволив оцінити стан церебральної гемодинаміки і її компенсаторні можливості залежно від розмірів і локалізації ділянки інфаркту мозку.

За мету роботи поставлено оптимізацію діагностично-лікувальних підходів до проведення системного тромболізісу у хворих з атеротромботичним і кардіоемболічним підтипами півкульного ішемічного інсульту.

Для досягнення мети були окреслені задачі, серед яких ключовими були: вивчення можливості ранньої реканалізації у пацієнтів з ішемічним інсультом при проведенні системного тромболізісу; з'ясування значення тромболізісу для регресу неврологічного дефіциту у хворих з півкульовим атеротромботичним і кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту в залежності від етіопатогенетичного варіанту інфаркту мозку, часу проведення тромболітичної терапії і особливостей гемодинаміки мозкового кровотоку; виділення доплерографічних критеріїв у гострому періоді півкульного атеротромботичного і кардіоемболічного інфаркту мозку з урахуванням типів кровоплину, за яких рекомендовано проведення системного тромболізісу, а за яких не рекомендовано; вивчення віддалених результатів лікування хворих, що порівнянні з групою традиційного консервативного лікування.

Таким чином, актуальність обраного здобувачем напрямку наукових досліджень є беззаперечною, тема дисертаційної роботи є обґрунтованою та доцільною. Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії (неврологічне), центру загальної нейрохірургії та нейросудинної патології КЛ «Феофанія» ДУС, Олександрівської КЛ м. Києва (шифр державної реєстрації РК №0115U002957).

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

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені у дисертації Мартинчук Юлії Миколаївни «Особливості лікування атеротромботичного і кардіоемболічного підтипів ішемічного інсульту з застосуванням тромболітичної терапії» є обґрунтованими, підтверджені отриманими результатами.

В основу роботи було покладено результати обстеження 130 хворих з атеротромботичним і кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту півкульної локалізації, що поступили до стаціонару в перші 4,5 години з моменту розвитку захворювання. В **першу** групу було включено 56 хворих (31 з АТ підтипом ішемічного інсульту, 25 – з КЕ), яким була проведена тромболітична терапія рекомбінантним тканинним активатором плазміногена (rt-PA). В **другу** – 74 хворих (41 з АТ підтипом ішемічного інсульту, 33 – з КЕ) у гострому періоді ішемічного інсульту, які отримали стандартну терапію. Всього в групу спостереження були включені 57 жінок та 73 чоловіків віком від 38 до 79 років (середній вік $64 \pm 8,3$ роки), серед яких 11 хворих (8,5 %) – молодого віку, 50 хворих (38,5 %) – середнього, 48 хворих (36,9 %) – похилого і 21 хворий (16,1 %) – старечого.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач хворим проводилося загально-клінічне, клініко-неврологічне, нейровізуаліційне дослідження, ультразвукова доплерографія магістральних артерій голови. Для оцінки неврологічного дефіциту було застосовано шкалу Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health, USA/NIHSS). Для оцінки міри інвалідизації, функціональної незалежності пацієнта, а також для визначення ефективності реабілітаційних заходів і характеристики рівня повсякденної активності хворих використовувалась модифікована шкала Ренкіна (The Modified Rankin Scale/mRS).

Обробку отриманих результатів проведено за допомогою програмно-математичного комплексу для ПК MS Excel-2000 та комп'ютерної системи

для статистичного аналізу і обробки даних Statistica з використанням дескриптивного, кореляційного та регресійного аналізів.

Поданий у дисертаційній роботі фактичний матеріал у вигляді 52 таблиць та 23 рисунків з конкретними значеннями отриманих величин дозволяє критично оцінити обґрунтованість і достовірність результатів.

Автором сформульовано 6 висновків, які є вірогідними, достатньо обґрунтованими, об'єктивно висвітлюють увесь обсяг дослідження, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, логічно впливають із фактичного матеріалу, збігаються за змістом наукової роботи та мають практичне значення.

Дисертація викладена на 196 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список використаних літературних джерел нараховує 232 найменування, з яких 90 – кирилицею і 142 – латиницею. Робота ілюстрована 23 рисунками, 52 таблицями.

Таким чином, основні положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є логічними і обґрунтованими, про що свідчать достатня кількість обстежених хворих, доцільне використання сучасних і високоінформативних клініко-неврологічних, нейровізуалізаційних, доплерографічних методів дослідження, якісна статистична обробка отриманих даних та високий науково-методичний рівень проведеного дослідження. Все вище зазначене дозволяє вважати наукові положення даної дисертації достовірними та обґрунтованими.

Ступінь новизни наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукова новизна роботи полягає в виявленні особливостей взаємозв'язку між клінічними, структурними, гемодінамичними змінами у хворих в гострому періоді півкульного інфаркту мозку АТ і КЕ підтипів; вивченні динаміки

показників неврологічного дефіциту, параметрів церебрального кровообігу та функціонального відновлення у ранньому і пізньому відновному періодах.

Важливим досягненням автора є комплексне дослідження впливу тромболітичної терапії на динаміку показників УЗДГ, КТ/МРТ в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту атеротромботичного і кардіоеMBOLічного підтипів. При цьому було також проаналізовано зміни неврологічного статусу та особливості функціонального відновлення рівня повсякденної активності у хворих на 21 добу і через 1 рік після гострого порушення мозкового кровообігу. Проведено систематизацію доплерографічних показників у гострому періоді півкульного ішемічного інсульту з виділенням доплерографічних типів кровоплину, за яких показана та не показана тромболітична терапія.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 4 конференціях (в тому числі з міжнародною участю).

За темою дисертаційної роботи опубліковано 9 робіт, серед яких – 6 статей в у наукових фахових виданнях, що рекомендовані ДАК МОН України і включені у наукометричні бази даних, 1 – у міжнародному виданні, 2 – тези наукових конференцій. За матеріалами дисертації затверджено 3 акти впровадження.

Опубліковані праці та автореферат дисертації повністю відображають одержані здобувачем результати та викладені в дисертації наукові положення.

Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.

Проведене співставлення клініко-інструментальних даних дозволяє оптимізувати діагностичну і лікувальну тактику в перші години розвитку півкульного атеротромботичного і кардіоеMBOLічного ішемічного інсульту. Показана інформативність клініко-інструментальної діагностики (із застосуванням нейровізуалізації та УЗДГ) щодо прогнозування регресу

неврологічного дефіциту у гострому періоді півкульного ішемічного інсульту атеротромботичного і кардіоемболічного підтипу. Запропоновано тромболітичну терапію як один із важливих методів лікування хворих в гострому періоді атеротромботичного і кардіоемболічного півкульного ішемічного інсульту

Структура і зміст дисертації

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, що містять підрозділи, їх аналіз та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, трьох додатків. Список опрацьованих літературних джерел налічує 232 найменування, з яких 90 – кирилицею та 142 – латинцею.

Вступ чітко та повно доводить актуальність обраної теми. Здобувач змістовно показала велику злободенність даної проблеми, логічно окреслила межу між вивченими аспектами та невисвітленим у спеціальній літературі із предмету дослідження та обґрунтувала мету дослідження, яка сформульована чітко і відповідає обсягу проведених досліджень. Методично вірно означені об'єкт та предмет дослідження, правильно вибрані методики – відповідно до визначеної мети. У вступі також викладено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, відомостей про апробацію та впровадження результатів дослідження. Особистий внесок здобувача визначений конкретно.

Основна частина дисертації розпочинається з огляду літератури за темою та обрання напрямів дослідження. **В огляді літератури** автор глибоко та всебічно дослідила основні етапи розвитку наукової думки з обраної проблеми, проаналізувала головні роботи з предмету дослідження, співставила різні точки зору на певні наукові питання, узагальнила та висвітлила основні напрямки, які потребують подальшого вивчення.

В огляді літератури, присвяченому сучасному стану проблеми лікування хворих з гострим порушення мозкового кровообігу по типу ішемії методом системного тромболізу, автор представила сучасні дані щодо етіопатогенетичних аспектів атеротромботичного і кардіоемболічного

підтипів ішемічного інсульту, особливості діагностики і лікування хворих. Особлива увага приділена стану тромболітичної терапії при ішемічному інсульті в Україні та світі.

Проаналізовано види і механізми дії тромболізу, препарати вибору для ТЛТ. Вивчена доказова база проведення тромболітичної терапії, представлені основні показання та протипоказання для проведення ТЛТ при ішемічному інсульті, критерії ефективності. Виділені проблемні питання селективного внутрішньоартеріального тромболізу, механічної реканалізації і їх комбінації з системною ТЛТ.

Здобувач чітко резюмувала ті сторони проблеми, які залишилися невирішеними і визначила місце свого дослідження у їх розв'язанні. Огляд літератури написаний грамотно, добре сприймається, підкреслює ерудицію та широку обізнаність автора з теми дисертації. Здобувач опрацювала велику кількість іноземних та вітчизняних джерел, що дозволило провести глибокий аналіз стану обраної наукової проблеми в світі.

У другому розділі «Матеріал і методи обстеження» наведена загальна клінічна характеристика хворих з діагностичними критеріями верифікації діагнозу (підрозділ 2.1), представлені застосовані методи обстеження (підрозділ 2.2).

В основу роботи було покладено результати обстеження 130 хворих з атеротромботичним і кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту півкульної локалізації, що поступили до стаціонару в перші 4,5 години з моменту розвитку захворювання. В **першу** групу було включено 56 хворих (31 з АТ підтипом ішемічного інсульту, 25 – з КЕ), яким була проведена тромболітична терапія препаратом актилізе. В **другу** – 74 хворих (41 з АТ підтипом ішемічного інсульту, 33 – з КЕ) у гострому періоді ішемічного інсульту, які отримали стандартну терапію. Всього в групу спостереження були включені 57 жінок та 73 чоловіків віком від 38 до 79 років (середній вік $64 \pm 8,3$ роки), серед яких 11 хворих (8,5 %) – молодого віку, 50 хворих (38,5 %) – середнього, 48 хворих (36,9 %) – похилого і 21 хворий (16,1 %) – старечого.

Проаналізовано преморбідний стан хворих і наявність та тривалість факторів ризику у досліджуваних хворих. Автор вважає, що ретельне урахування коморбідних станів та факторів ризику при проведенні ТЛТ дозволить значно зменшити питому вагу ускладнень терапії, а також покращити функціональне відновлення пацієнтів

Здобувач використовувала загально-клінічне (фізикальне обстеження, показники життєво важливих функцій, ЕКГ, лабораторні дослідження крові і сечі) клініко-неврологічне, нейровізуаліційне дослідження, а також дослідження мозкового кровоплину методом УЗДГ екстра- і інтракраніальних відділів магістральних артерій голови і шиї. Для оцінки неврологічного дефіциту було застосовано шкалу Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health, USA/NIHSS). Для оцінки міри інвалідизації, функціональної незалежності пацієнта, а також для визначення ефективності реабілітаційних заходів і характеристики рівня повсякденної активності хворих використовувалась модифікована шкала Ренкіна (The Modified Rankin Scale/mRS).

Статистична обробка здійснена здобувачем у відповідності до сучасних вимог за допомогою програмно-математичного комплексу для ПК MS Excel-2000 та застосуванням пакетів програм Statistica. Були використані дескриптивний, кореляційний та регресійний аналізи.

Третій розділ дисертації присвячений клініко-неврологічній характеристиці хворих з півкульним ішемічним інсультом атеротромботичного і кардіоемболічного підтипів у гострому періоді. Представлені дані клініко-неврологічної характеристики пацієнтів I і II груп (підрозділ 3.1), особливостей неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих I і II груп (підрозділ 3.2) та характеристика динаміки неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS і рівня порушення життєдіяльності за шкалою Ренкіна у хворих I і II груп на фоні лікування (підрозділ 3.3).

Н особливу увагу заслуговують результати аналізу динаміки неврологічного дефіциту у хворих I і II груп в залежності від

етіопатогенетичного підтипу інсульту в перші 6 годин від початку ТЛТ, а також через 24, 48 годин і на 21 добу від моменту розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. Встановлено високу зворотню кореляцію між часом проведення ТЛТ та величиною регресу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 6 годину після проведення тромболізу, через 24, 28 годин і 21 добу. Саме величина регресу неврологічного дефіциту на 24 годину і 21 добу мають найбільш високу достовірну зворотню кореляцію з часом проведення тромболізу. Показано, що краще відновлення і менш виражені порушення життєдіяльності спостерігалися в І групі.

Четвертий розділ присвячений вивченню церебральної гемодинаміки у хворих в гострому періоді півкульного атеротромботичного і кардіоемболічного ішемічного інсульту. В підрозділі 4.1 представлено характеристику церебральної гемодинаміки у хворих І групи в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту. В підрозділі 4.2 представлено характеристику церебральної гемодинаміки у хворих ІІ групи в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту.

Було запропоновано розділяти пацієнтів кандидатів для тромболітичної терапії в гострому періоді півкульного інфаркту мозку за 4 самостійними типами порушень церебральної гемодинаміки: стеноз М1/М2 сегмента середньої мозкової артерії (СМА); оклюзія М2 сегмента СМА; залишковий потік по СМА на тлі атеротромбоза/оклюзії ВСА; оклюзія М1 сегмента СМА. Пацієнти з симетричним магістральним кровоплином, гіперперфузією, утрудненою перфузією не є кандидатами для проведення ТЛТ.

Встановлено, що найбільш важкий неврологічний дефіцит на момент поступлення до стаціонару і функціональна неспроможність на 21 добу захворювання спостерігались у пацієнтів обох груп з оклюзією М1 сегмента СМА, а також, в меншій мірі з залишковим потоком по СМА. Вкрай несприятливий перебіг був характерний для пацієнтів ІІ групи з утрудненою перфузією. У випадку стенозу М1/М2 сегментів СМА, оклюзії М2 сегмента СМА неврологічний дефіцит на момент поступлення до стаціонару і

функціональне відновлення на 21 добу захворювання мали більш сприятливий перебіг. Для кожного варіанту кровоплину виділено характерні доплерографічні показники.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений порівняльній оцінці ранніх і віддалених результатів лікування хворих I і II груп.

Для проведення дослідження було виділено основні критерії, які могли мати вплив на подальший перебіг захворювання (час проведення ТЛТ, етіопатогенетичний підтип ішемічного інсульту, тип кровоплину та середня швидкість кровоплину по СМА за даними доплерографії на момент госпіталізації, пульсаційний індекс, коефіцієнт асиметрії, трансмісійний пульсовий індекс, коефіцієнт овершуту, неврологічний дефіцит на момент госпіталізації). Проміжною точкою оцінки був неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS через 24 години від початку захворювання. Кінцевими точками були неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS та рівень функціонального дефіциту за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу і через 1 рік після розвитку захворювання.

Через 1 рік після розвитку інфаркту мозку, достовірно менший неврологічний дефіцит зареєстровано у пацієнтів, яким проводилась ТЛТ ($2,8 \pm 0,34$ балів) порівняно з хворими з консервативною терапією ($4,0 \pm 0,33$ балів) ($p < 0,05$). Середнє значення неврологічного дефіциту у пацієнтів I і II груп з АТ підтипом ішемічного інсульту становило $2,1 \pm 0,25$ і $3,3 \pm 0,36$ балів ($p < 0,05$), у випадку КЕ підтипу – $3,7 \pm 0,29$ і $4,5 \pm 0,37$ балів ($p < 0,05$).

У **прикінцевому розділі**, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, здобувач наводить підсумкову оцінку виконаної роботи. Автор розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, ще раз зупиняється на актуальності теми дисертації, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів. Ця

заключна частина засвідчує високий практичний та теоретичний рівень дисертації, демонструє професійну зрілість та наукову кваліфікацію.

Висновки у кількості 6 є обґрунтовані, цілком впливають із змісту роботи, поставленої мети та завдань дослідження.

Здобувачем наведені практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності.

Загальний висновок.

За своїм планом робота відповідає встановленим вимогам ДАК України до кандидатських дисертацій. Оформлення дисертації та автореферату відповідає сучасним вимогам. Дослідження проведене на високому методичному рівні з використанням адекватних та сучасних високоінформативних діагностичних і статистичних методик, що відповідають меті роботи. На етапі планування роботи дисертант врахував основні правила біоетики, що підтверджено висновком комітету з біоетики.

Отже, поставлені здобувачем мета і завдання дисертаційної роботи вирішені повністю.

Зміст автореферату відображає основні положення дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до оформлення та змісту дисертаційної роботи та автореферату немає.

В той же час звертають на себе увагу окремі неточності, технічні помилки, пропуски та ін.

В порядку дискусії хочу запропонувати дисертанту наступні запитання.

1. Які побічні ефекти ТЛТ спостерігалися у пацієнтів, що прийняли участь у дослідженні, та їх зв'язок з коморбідною патологією і наявністю судинних факторів ризику ?
2. Вплив віку на ефективність ТЛТ в групі пацієнтів, що були включені у дослідження?
3. Особливості довгострокового ведення пацієнтів з ішемічним інсультом при проведенні ТЛТ, яку терапію отримували пацієнти Вашої групи ?

Висновок.

Дисертаційна робота Мартинчук Юлії Миколаївни «Особливості лікування атеротромботичного і кардіоеMBOLічного підтипів ішемічного інсульту з застосуванням тромболітичної терапії» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну проблему підвищення ефективності діагностики ішемічних інсультів та ролі застосування тромболізу в їх лікуванні.

Актуальність теми дисертації, наукова новизна, високий методичний рівень, обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій, їх теоретичне та практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Мартинчук Юлії Миколаївни «Особливості лікування атеротромботичного і кардіоеMBOLічного підтипів ішемічного інсульту з застосуванням тромболітичної терапії» повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а дисертант заслуговує присвоєння звання кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби.

Доктор медичних наук,
зав. відділу вікової фізіології та
патології нервової системи ДУ
“Інститут геронтології
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ”

Н.Ю.Бачинська