

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Шкробот С.І. на дисертаційну роботу Смотрицької Тетяни
Володимирівни на тему: «Гострий мозковий інсульт: варіабельність
артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та
наслідків», подану на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби**

Актуальність теми дисертації.

Гострий інсульт – один з основних факторів захворюваності та смертності в усьому світі (щорічно інсульт виникає у 16,8 млн. людей, майже 8 млн. помирають внаслідок інсульту. В Європі показники смертності коливаються від 63,5 до 273,4 на 100 тис. населення. Аналіз динаміки захворюваності свідчить, що цей показник має тенденцію до зростання, протягом останніх 10 років він значно зріс у всіх країнах Європи. Передбачають, що до 2025 року кількість хворих на інсульт зросте на третину. За даними сучасних міжнародних досліджень у структурі серцево-судинної патології частка інсульту більша за частку інфаркту міокарда приблизно на 30 % – «інсультний парадокс». Суттєве зниження смертності від інсульту за останні десятиріччя XX століття було визнано одним з 10 основних досягнень медицини XX століття.

Проте, зниження рівня смертності від ЦВЗ не може свідчити про подолання окресленої проблеми, оскільки при цьому збільшується кількість повторних інсультів та інвалідизованих хворих.

Зростання поширеності ЦВЗ дає підставу вважати проблему боротьби з мозковим інсультом та його наслідками пріоритетним напрямком лікувально-профілактичної роботи медиків у всьому світі.

В центрі уваги науковців залишаються питання визначення факторів, які сприяють ускладненням інсульту, негативно позначаються на результатах лікування та поглибленні інвалідизації.

Ця проблема, в першу чергу, стосується артеріальної гіпертензії та варіабельності артеріального тиску (ВАТ). Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених безпосередньому впливу ВАТ на функціональний вихід та смерть внаслідок інсульту, недостатньо з'ясованими залишаються питання значення для наслідків інших параметрів тиску (діастолічний, середньодинамічний), значення періоду виміру (найгостріший, гострий), розмірів, локалізації та тяжкості ураження, типу інсульту (зокрема геморагічного), параметрів перебігу, лікування тощо. Це зумовило актуальність та доцільність даної дисертаційної роботи, формулювання мети та завдань нашого дослідження.

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

Дисертаційна робота виконувалась в структурі планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Клініко-епідеміологічна характеристика неврологічних захворювань в Подільському регіоні України», № держреєстрації 0196U004916. У її виконанні автор проводила збір епідеміологічного матеріалу, його статистичне опрацювання та аналіз.

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

Основні наукові положення дисертації базуються на результатах, отриманих на основі багатофакторного клініко-параклінічного дослідження, в якому комплексно вивчено показник варіабельності артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах мозкового інсульту з метою визначення його прогностичного потенціалу щодо безпосередніх та віддалених наслідків інсульту.

Основні положення роботи, її висновки та рекомендації, є обґрунтованими та достовірними, оскільки базуються на глибокому аналізі достатнього за обсягом клінічного матеріалу – а це 487 хворих (з них - 420 з ішемічним інсультом та 58 – з геморагічним інсультом).

Наукове дослідження забезпечене адекватним методичним та методологічним підходом, глибоким аналізом отриманих результатів з використанням адекватних методів сучасної статистики.

Застосовані здобувачем методики відображають сучасний методичний рівень дослідження, об'єктивізують усі аспекти дисертаційної роботи.

Метою роботи стало підвищення точності діагностики та визначення прогностичної ваги сукупності клініко-демографічних факторів та варіабельності артеріального тиску на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки мозкового інсульту на підставі клініко-неврологічного дослідження та спостереження за хворими в найгострішому та гострому періодах мозкового інсульту.

Відповідно до означеної мети сформульовано 4 завдання, для вирішення яких автором обрано комплекс сучасних, інформативних методів.

Автор використала наступні методи: клініко-неврологічні з використанням шкальної оцінки – шкала ком Глазго, шкала оцінки неврологічного дефіциту при інсульті Національного інституту здоров'я США (NIHSS), модифікована шкала загальної спроможності та рівня самообслуговування Ренкіна (mRS), індекс можливостей виконання завдань у повсякденному житті та побуті Бартеля (Bartel index, BI), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), короткий тест на когнітивні спроможності (Animal Fluent test, AFT), інструментальні – вимір та моніторинг артеріального тиску, аксіальна комп'ютерна томографія головного мозку, статистичні.

Робота ілюстрована 21 таблицею. Список літератури містить перелік 218 джерел (з них 25 – кирилицею та 193 – латиницею).

Таким чином, основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації Смотрицької Т.В. відображають увесь обсяг отриманих результатів, є логічними, обґрунтованими, достовірними.

Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій.

У дослідженні вивчено індивідуальну варіабельність артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах інсульту. Вперше проведено комплексний аналіз клінічних та демографічних факторів, які суттєво і з різною вірогідністю впливають на перебіг госпітального періоду, безпосередні та віддалені наслідки інсульту. Отримано нові дані щодо факторів, які можуть впливати на варіабельність артеріального тиску в гострому періоді інсульту.

Встановлено, що параметри АТ мають більш значний прогностичний вплив на наслідки (оцінка на 90-й день) в перші 72 години спостереження, порівняно з подальшим періодом.

У роботі підтверджено ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному інсульті, яка має кращий результат у віддаленому періоді, навіть при більш важкому інсульті в дебюті.

Встановлено, що варіабельність артеріального тиску при геморагічному інсульті є високою, проте не є прогностичною стосовно кінцевих наслідків інсульту.

Практичне значення отриманих результатів, шляхи їх використання.

Автором запропоновано використовувати параметри варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту для встановлення прогнозу виходу пацієнтів з різними типами інсульту в найгострішому та гострому періодах та для оптимізації ведення пацієнтів в плані гіпотензивної терапії.

При лікуванні пацієнтів з ішемічним інсультом автор пропонує прийняти до уваги окремі клініко-демографічні фактори, які впливають на перебіг та наслідки інсульту.

Повнота викладення результатів дисертації в наукових працях

Основні результати дисертаційної роботи викладено у 13 наукових публікаціях, з яких 8 статей, у тому числі 5 у провідних наукових фахових виданнях України, 3 - у виданнях, прирівняних до міжнародних, 5 – у матеріалах науково-практичних конференцій (в тому числі конференцій з міжнародною участю - 2).

Основні результати дослідження впроваджені в педпроцес кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, а також у практичній роботі відділення судинної неврології (інсультне) Вінницької обласної психоневрологічної лікарні імені академіка О.І. Ющенка та Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. Крім того, впроваджені в роботу відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, у роботу інсультного відділення та відділення № 3 Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 160 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 21 таблицею. Складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що містить 218 посилань, додатків.

У розділі 1 «Артеріальний тиск у гострому періоді мозкового інсульту: механізм змін, динаміка та вплив на перебіг та наслідки мозкової катастрофи», який складається з 5 підрозділів викладено сучасні дані щодо епідеміологічних характеристик та факторів виникнення інсульту, факторів, що впливають на його перебіг та наслідки.

У цьому ж розділі висвітлені літературні дані про зміни артеріального тиску в гострому періоді інсульту, їх чинники та наслідки, а також стратегії менеджменту артеріального тиску при інсульті.

Автор також проводить аналіз наукових джерел, присвячених варіабельності артеріального тиску, як фактора ризику негативних наслідків інсульту.

У результаті аналізу наукової літератури стає зрозумілим, що параметри варіативності артеріального тиску в найгострішому та гострому періодах інсульту мають самостійне прогностичне значення стосовно кінцевого результату. Але багато питань залишаються не вирішеними, в тому числі прогностична вага варіабельності в різні часові періоди, ставлення до типу лікування, зокрема тромболізису, та співвідношення з прогностичним значенням інших клінічних параметрів. Аналіз даних наукових праць дозволив сформулювати мету та завдання даного дослідження.

Розділ написаний грамотно, послідовно, свідчить про ретельне опрацювання здобувачем великої кількості сучасної наукової літератури і підтверджує високу наукову ерудицію дисертантки.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження».

Розділ містить 3 підрозділи. У першому з них подано загальну характеристику хворих, зокрема розподіл по віку, статі, виду інсульту.

Хворих з ІІ було 420, з ІІ – 58. У 89,7 % пацієнтів інсульт локалізувався в каротидному басейні, у решти – у вертебро-базиллярному басейні. У 31,6 % хворих діагностували атеротромботичний інсульт, у 38,5 % – кардіоемболічний, у 6 % – лакунарний, 7,5 % – криптогенний.

В основній групі досліджувались індекс маси тіла, анамнез гіпертонічної хвороби, анамнез ІХС та хронічних супутніх захворювань, аналізувались попередні ГПМК, дані дуплексного сканування. Хворі були розподілені на 2 групи: 220 хворих (47,6 %) отримали тромболітичну терапію (ТТ), 200 (82,4 %) (ЗТД) – звичайну терапію.

У другому підрозділі автором представлено методiku та дизайн

дослідження. Клінічна оцінка стану хворих в найгострішому періоді, при госпіталізації проводилась з використанням методів: клініко-неврологічних з використанням шкал – шкала ком Глазго, шкала оцінки неврологічного дефіциту при інсульті Національного інституту здоров'я США (NIHSS), модифікована шкала загальної спроможності та рівня самообслуговування Ренкіна (mRS), індекс можливостей виконання завдань у повсякденному житті та побуті Бартеля (Bartel index, BI), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), короткий тест на когнітивні спроможності (Animal Fluent test, AFT), інструментальні – вимір та моніторинг артеріального тиску, аксіальна комп'ютерна томографія головного мозку, статистичні.

Дизайн дослідження передбачав порівняння клініко-демографічних даних з параметрами артеріального тиску (включаючи варіабельність параметрів) в різні періоди госпіталізації та перебігу захворювання, безпосередніми наслідками (виписування) і віддаленими результатами інсульту (90-й день).

Слід відмітити, що розділ написаний чітко, свідчить про хороший методичний рівень дисертації.

Розділ 3 «Фактори, що впливають на перебіг гострого періоду та наслідки інсульту». У розділі автор проводить аналіз розподілу частот основних клініко-демографічних факторів, що можуть впливати на клінічний перебіг, безпосередні та віддалені наслідки при ішемічному інсульті.

В результаті проведеного статистичного аналізу автор дійшла до висновку, що на ризик ускладненого перебігу в гострому і найгострішому періоді достовірний вплив мають такі фактори: вік (старший за 60 років), анамнез ІХС, наявні фібриляція передсердь, хронічні коморбідні соматичні захворювання, ранній (до 4,5 годин) термін госпіталізації, оцінка тяжкості інсульту за шкалою NIHSS – більше 12 балів, оцінка тяжкості неврологічного залишкового дефіциту в кінці лікування – NIHSS > 12 балів, малий обсяг регресу неврологічного дефіциту – <30%, знижена <28 балів за шкалою

MMSE оцінка когнітивної функції при виписуванні зі стаціонару та, особливо, очевидно знижена когнітивна спроможність (< 20 балів за MMSE), наявна оклюзія магістральної судини за даними доплерографічного дослідження. Наступні клініко-демографічні фактори були достовірними для негативної оцінки безпосередніх наслідків інсульту: чоловіча стать (зниження ризику), вік старший за 60 років, позитивний анамнез ІХС, діагноз цукрового діабету, хронічні коморбідні захворювання, рання госпіталізація, оцінка за шкалою NIHSS >12 балів при госпіталізації, резидуальний неврологічний дефіцит >12 балів NIHSS при виписуванні, низький ($<30\%$) обсяг зворотної динаміки неврологічного дефіциту впродовж госпіталізації, когнітивний післяінсультний дефіцит і, особливо, клінічно очевидний дефіцит – <20 балів за MMSE, ознаки стенозуючого процесу у магістральних судинах голови чи наявність повної оклюзії однієї судини.

Результати дослідження, які представлені у даному підрозділі були узагальнені у висновках 1-3.

У другому підрозділі даного розділу проведено порівняння основних демографічних та клінічних показників, що характеризують обидві групи хворих (проведений тромболізис та звичайне протокольне лікування).

Аналіз представлених показників свідчив про те, що незважаючи на те, що пацієнти, яким було застосовано процедуру тромболізу, мали достовірно більш тяжкі форми ураження ($15,75 \pm 4,61$ бали проти $10,31 \pm 5,67$), розмах відновлення неврологічного дефіциту вже за термін госпіталізації був достовірно вищим в групі активної терапії ($7,06 \pm 4,07$ бали проти $2,34 \pm 3,10$). Оцінка безпосередніх результатів лікування демонструє, що пацієнти, які отримали тромболітичну терапію мали менші відносні ризики. Відношення шансів на користь тромболітичної терапії становили 0,551. Так само, при оцінці отриманого результату відновлення на 90-й день в групі тромболізу відносні ризики негативного результату становили 0,724, та відношення шансів – 0,518.

Розділ представлено грамотно з ретельним статистичним аналізом.

Розділ 4 «Вплив параметрів артеріального тиску в гострому періоді інсульту на його перебіг та наслідки».

Цей розділ автор присвятила аналізу змін АТ в гострому періоді інсульту та визначенню впливу цих змін на його перебіг та наслідки.

У першому підрозділі розглядаються зміни АТ в двох періодах – до 72 годин, тобто найгостріший та після 72 годин – гострий.

Встановлено, що при поступленні показники АТ достовірно відрізнялись при ІІ та ГІ на користь більших при ГІ, що відображено в табл. 4.1. У період до 72 годин показники АТ також були достовірно вищими для всіх хворих (з ІІ та ГІ) (табл. 4.2). Чітке збільшення АТ у період після 72 годин відмічалось лише у пацієнтів з незадовільним результатом.

Встановлено, що у період після 72 годин середній АТ не мав прогностичного впливу на характер наслідку інсульту, це стосувалось і систолічного, і діастолічного АТ.

Однак, такі показники систолічного АТ, як максимальні значення, розмах коливань, середні показники стандартного відхилення та коефіцієнт варіативності продовжували впливати на оцінку кінцевого результату в період перших 90 днів інсульту.

Для з'ясування впливу параметрів АТ на кінцевий наслідок інсульту у двох групах (ті, яким проводили тромболізис та групі без проведеного тромболісису) автор розділила пацієнтів ще на 2 підгрупи за кінцевою оцінкою наслідків інсульту (на 90-й день після інсульту).

У підгрупі без тромболісису отримано достовірно вищі показники систолічного АТ у тих пацієнтів, які мали «поганий» результат лікування.

У пацієнтів, яким проведено тромболітичну терапію встановлено очевидний вплив параметрів АТ на наслідки інсульту. Встановлено, що у цій підгрупі відсоток пацієнтів з «добрим» результатом був достовірно вищим (57 % проти 41 %).

У другому підрозділі даного розділу проаналізовані ризики негативного віддаленого наслідку інсульту залежно від параметрів АТ в гострому та підгострому періодах.

У таблицях 4.12-4.14 автор представила отримані дані щодо основних характеристик параметрів АТ в перші 72 години та в період від 72 годин до моменту виписування, а також за весь період перебування в стаціонарі.

Проаналізувала автор і відношення шансів та відносний ризик поганого наслідку інсульту при оцінці на 90-й день в період перших 72 годин та в період після 72 годин, і за весь період перебування в стаціонарі (табл.4.15-4.17). При аналізі за весь період спостереження можна більш чи менш впевнено твердити, що коефіцієнти варіативності систолічного артеріального тиску та середньодинамічного тиску (і відповідно - стандартні відхилення) продовжують підтверджувати вплив на кінцевий результат мозкового інсульту. Показники ж варіативності діастолічного тиску менш стійко впливають на наслідок, в основному в період перших 72 годин, а формальні, номінальні показники мають прогностичне значення тільки в найгострішому періоді.

Отже можна стверджувати, що наведені результати впливу показників артеріального тиску, в тому числі і його варіабельність у різні проміжки спостереження, проаналізовані в різних методологічних підходах, достовірно підтверджують їхній самостійний вплив на перебіг, безпосередні та віддалені наслідки інсульту і повинні враховуватись під час спостереження за хворими. Вони є маркером негативного прогнозу та можуть бути об'єктом терапевтичного втручання.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» базується на отриманих в розділах дисертації даних.

У цьому розділі автор узагальнює отримані в дослідженні результати, які свідчать про вплив змін та варіабельності АТ в гострому періоді мозкового інсульту на його перебіг, безпосередні та середньо-віддалені наслідки. У заключенні автором також підтверджено прогностичний вплив

клініко-демографічних факторів на наслідки інсульту, а також обґрунтовано достовірний вплив та суттєву прогностичну цінність показників варіабельності артеріального тиску, особливо в найгострішому періоді, на ступінь відновлення неврологічного дефіциту та функціональні спроможності хворих після перенесеного інсульту.

Ця заключна частина дисертації свідчить про хороший рівень (теоретичний та практичний) дисертаційної роботи, демонструє добру наукову кваліфікацію та професійну зрілість здобувача.

6 висновків, які сформулювала дисертантка є конкретними, добре обґрунтованими та відповідають меті та завданням роботи.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладення матеріалів дисертації.

Список літератури відповідає вимогам ДАК. Переважну більшість його складають літературні джерела останніх 5-7 років.

Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертації. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Проте є окремі зауваження, що стосуються деяких моментів дисертації.

1. У розділі «Матеріал і методи» підгрупа хворих, які не отримували тромболітичну терапію, на мою думку, названа невдало – «підгрупа звичайної терапії і догляду».
2. У роботі (зокрема в II розділі) періоди інсульту слід назвати більш точно, відповідно до назв цих розділів, у інших розділах роботи автором використовуються наступні назви: найгостріший, гострий, підгострий, період безпосередніх та середньо-віддалених наслідків, госпітальний період, віддалений період.
3. Назва розділу 4 не відповідає назві підрозділів цього розділу. Назву розділу слід доповнити «в гострому та підгострому періодах захворювання».

4. Серед методів дослідження названо короткий тест на когнітивні спроможності (AFT). Проте у дисертації даних про використання цього методу та його результати відсутні.
5. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки.

Вважаю за доцільне внести до наукової дискусії декілька запитань.

1. 134 пацієнта, тобто третина, мали попередній інсульт в анамнезі. Чи впливав цей факт на перебіг та наслідки інсульту?
2. Чим пояснити, що знижена когнітивна спроможність (яку визначали при виписуванні із стаціонару) (висновок 1), впливала на ускладнений перебіг в гострому періоді.
3. Уточніть, які принципово нові наукові дані щодо варіабельності АТ у пацієнтів з мозковим інсультом отримані Вами, зважаючи на те, що в численній кількості наукових досліджень містяться неоднозначні твердження щодо варіабельності АТ та його впливу на перебіг інсульту у пацієнтів з даною патологією.
4. Чим можна пояснити те, що позитивна оцінка віддалених наслідків ішемічного інсульту достовірно пов'язана з низькими показниками АТ в перші 72 години, як в змішаній групі, так і при ішемічному інсульті (висновок 5).

Висновок

Дисертація Смотрицької Тетяни Володимирівни на тему: «Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології, а саме визначення впливу змін та варіабельності артеріального тиску в гострому періоді інсульту на його перебіг та наслідки.

Таким чином, дисертація Смотрицької Тетяни Володимирівни на тему: «Гострий мозковий інсульт: варіабельність артеріального тиску в структурі інших предикторів перебігу та наслідків» є закінченим науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, методологічним рівнем, теоретичним, науковим та практичним значенням відповідає п. 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за № 567 стосовно кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент
Завідувач кафедри неврології
Тернопільського національного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України
доктор медичних наук, професор
Заслужений діяч науки і техніки України

 С.І. Шкробот



завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

