

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
доктора медичних наук, професора Гриб В.А.
на дисертаційну роботу Луца Віталія Васильовича
«Клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні маркери
виникнення ішемічного інсульту»
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми та зв'язок з науковими програмами

Дисертація Луца Віталія Васильовича присвячена актуальній проблемі неврології – виокремленню значущих клініко-неврологічних, анамнестичних та генетичних маркерів розвитку ішемічного інсульту та їх поєднання з метою створення наукового підґрунтя та алгоритму дій для формування менеджменту скринінгу населення із можливістю подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

Не дивлячись на те, що проблемі інсульту присвячено останнім часом дуже багато досліджень, визначені пріоритетні чинники його розвитку, інсульт залишається одним з найбільш важливих та поширених у сучасній неврології захворювань. Щорічно у світі реєструють понад 20 млн випадків інсульту, що робить його однією із провідних причин смерті серед дорослого населення. Вважається, що інсульт є поліетіологічним захворюванням і саме поєднання різних чинників, які можна змінити і які є не модифікованими, може бути причиною його виникнення. Автор задався ціллю віднайти оптимальну комбінацію факторів з кожної групи (групи факторів, які можна змінити, та факторів, які змінити неможливо) на основі аналізу значимості взаємозв'язків між причинами ризику виникнення інсульту, а саме: між різними клініко-неврологічними, анамнестичними та генетичними факторами ризику ішемічного інсульту, що, на думку автора, дасть можливість в подальшому створити наукове

підґрунтя та спрощений алгоритм скринінгу населення із призначенням первинної профілактики ішемічного інсульту.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету «Наукове моделювання та прогнозування розвитку ускладнень спонтанного субарахноїдального крововиливу» (номер державної реєстрації - №0102U005294).

Текст дисертації є рукописом, викладеним на 187 сторінках, з яких 133 сторінок основного тексту. Дисертація побудована за прийнятими вимогами (наказ МОН №40 від 12.01.2017), складається з анотацій двома мовами (українська та англійська), далі - вступу, літературного огляду, розділу матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів з викладенням власних досліджень з підведенням певних підсумків, окремого розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, а також висновків, практичних рекомендацій, додатків. Дисертація ілюстрована 8 таблицями і 48 рисунками.

У ВСТУПІ відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.

Мета роботи: уточнення критеріїв виникнення ішемічного інсульту на основі аналізу значимості взаємозв'язків між різними клініко-неврологічними, анамнестичними та генетичними факторами ризику ішемічного інсульту і створення наукового підґрунтя та короткого алгоритму дій для формування методу масового скринінгу населення із можливістю подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

Завдання роботи відповідають цій меті. **Об'єкт дослідження:** клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні чинники (маркери) виникнення ішемічного інсульту. **Предмет дослідження:** встановлення

значимості взаємозв'язків між різними клініко-неврологічними, анамнестичними та генетичними факторами (маркерами) ризику виникнення ішемічного інсульту.

Методи дослідження: загальноклінічний, бібліосемантичний, типологічний, генеалогічний, молекулярно-генетичний та статистичний.

- **Наукова новизна** дисертаційної роботи полягає в тому, що автором вперше в Україні

- проведено системний статистичний аналіз 11 різних клініко-неврологічних та анамнестичних факторів ризику ішемічного інсульту, а також їх поєднань з метою визначення найбільш небезпечних взаємозв'язків щодо виникнення ішемічного інсульту;

- проведено молекулярно-генетичне дослідження трьох генів гемостазу (F-II, SERPINE-1 та INTEGRIN- β -3), досліджено їхні зв'язки з різними факторами ризику виникнення ішемічного інсульту та встановлено, що патологічні алелі саме гену SERPINE-1 несуть значний ризик виникнення ішемічного інсульту;

- визначено, що поєднання патологічних алелей гену SERPINE-1, артеріальної гіпертензії та наявності родичів 1-го або 2-го покоління, які перенесли інсульт значно підвищує ризик виникнення ішемічного інсульту, що і лягло в основу алгоритму скринінгу населення щодо ризику виникнення ішемічного інсульту.

Теоретичне значення полягає в тому, що отримані автором дані зробили свій внесок у визначенні значимості різних факторів ризику та їх поєднання. Цікавим виявився факт, що дисертант на основі отриманих даних ставить під сумнів значення надмірного споживання алкоголю щодо виникнення інсульту, оскільки цей фактор ризику не перевищив 1 і склав 0,81.

Робота має безсумнівне **практичне значення**, яке полягає в науковому обґрунтуванні використання короткого діагностичного алгоритму для виявлення осіб з підвищеним ризиком виникнення

ішемічного інсульту. Автором чітко розписано покроковий менеджмент виявлення цих факторів ризику: перший крок - аналіз дерева родоводу та виявлення родичів з інсультом, другий – скринінг наявних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту при комбінації вище зазначених маркерів і третій крок – проведення генетичного аналізу на виявлення патологічних алелей гену SERPINE-1: 4G/5G та 4G/4G, за наявності яких у даної групи пацієнтів є необхідність зміни тактики первинної профілактики ішемічного інсульту, що, на наш погляд, повинна би включати фармакологічну корекцію реологічних властивостей крові.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічну роботу медичного факультету та факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Одержані результати дисертаційної роботи впроваджені у лікувальну роботу обласного центру нейрохірургії та неврології м. Ужгород; неврологічного відділення Мукачівської районної лікарні Закарпатської області.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним дослідженням автора. Автор зазначає, що ідея дослідження виникла в результаті дискусії зі своїм науковим керівником. Автором самостійно визначено напрямки, мету та завдання дослідження; розроблено його програму; обрано методи для вирішення поставлених завдань; здійснено збір та аналіз первинної документації. Всі наведені в роботі результати досліджень були отримані особисто здобувачем. Автор самостійно провів ретроспективне вивчення історій хвороби, розробив програму статистичного аналізу клінічних спостережень, розробив і впровадив у клінічну практику діагностичний алгоритм. Автором самостійно проведено написання усіх розділів дисертації, формулювання висновків і практичних рекомендацій та приготування до друку публікацій за темою дослідження.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 6 - у фахових виданнях України (категорія «Б»), 2 статті, що входять до наукометричних баз даних (1 – в Scopus), 1 закордонна стаття, 3 - в інших публікаціях та 1 - у матеріалах наукових конференцій.

Зауваження щодо змісту дисертації.

1.1. РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, викладений на 18 сторінках, містить аналіз сучасної проблематики інсультології за наступними основними напрямками: 1) сучасне поняття інсульту; 2) етіологія; 3) патогенез; 4) епідеміологія інсульту та його наслідків. Як зазначає автор, за даними ВООЗ, існує понад 300 факторів ризику, пов'язаних з ішемічною хворобою серця та інсультом, проте, для того, щоб фактор ризику визнавався значущим, він повинен з високою частотою зустрічатися в різних популяціях, надавати великий і незалежний вплив на етіологію та перебіг захворювання та найважливіше - забезпечувати зменшення ризику розвитку захворювання при його усуненні. Власне визначення комплексу факторів ризику виникнення ішемічного інсульту серед жителів Закарпатської області, зокрема Мукачівського району, профілактика інсульту може стати у багатьох випадках цілком реальною. Автор подає опис генів: G20210A (ген фактора згортання крові II (factor II), 5G(-675)4G (ген інгібітору активатора плазміногену-1, T1565C (ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3, їх роль в гемостазі і подає обґрунтування вибору дослідження саме цих генів. Огляд написано ґрунтовно, цікаво, із залученням великої кількості сучасних наукових джерел; їх аналіз використано для обґрунтування обраного напрямку та методів дослідження.

В «РОЗДІЛІ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» подано дизайн роботи. У дослідженні взяло участь 150 людей: 75 пацієнтів Мукачівської ЦРЛ, які перенесли ішемічний інсульт, та 75 осіб контрольної групи, які не мали в анамнезі даного захворювання. Основа дослідження - пошук взаємозв'язку між різними факторами ризику:

соматичною патологією, фактом інсульту в родичів та певним геном, що забезпечує функціонування гемостазу. Чітко вказано принципи відбору пацієнтів в групу I, в яку входили пацієнти з вперше виниклим ішемічним інсультом, та група II, яку склало 75 осіб, у яких не було в анамнезі інсульту, серед бази даних 9 сімейних лікарів ЦПСМД м. Мукачєво. Всі 150 досліджуваних належать до однієї популяції людей Мукачєвського району, яка є дуже неоднорідною за своїм національним складом, тому даний фактор не був взятий до уваги. Тут же автор зазначає, що саме він підвищує значущість проведеного дослідження, адже робить його актуальним не тільки для закарпатців чи українців, а із-за неоднорідності населення - майже для всіх національностей Центральної Європи.

За допомогою бібліосемантичного методу із більше ніж 100 різних модифікованих чинників ризику за допомогою аналізу наукової літератури, серед якої варто відзначити дослідження, рекомендоване BOOЗ — INTERSTROKE, було відібрано 8 найважливіших: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, атеросклероз, паління, надмірне споживання алкоголю, ожиріння та гіподинамія; серед генеалогічних факторів було визначено три: наявність родичів, що перенесли інсульт, 1-го, 2-го та 3-го покоління, а серед низки генетичних чинників було відібрано 3 гени гемостазу: 5G(-675)4G; алелі ризику 4G/5G, 4G/4G); T1565C; G20210A.

За допомогою типологічного методу після здійснення 214 спроб було відібрано 75 пацієнтів з первинним ішемічним інсультом випадковим чином шляхом обробки картотеки Мукачєвської ЦРЛ.

Генеалогічний метод, найпростіший, але найменш вірогідний, надав автору достатньо інформації, а також підґрунтя для застосування наступного, найточнішого і найдорожчого серед наведених методів — молекулярно-генетичного, який проводився на базі Державного закладу "Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони

здоров'я України". Дисертант детально описує етапи методики дослідження.

Оцінку впливу поліморфних комбінацій варіантів ознак на ризик розвитку захворювання проводили за допомогою визначення показника ВР з урахуванням 95% ДІ окремо взятих факторів ризику і генів, а потім і їх поєднань. Обробку отриманих результатів і даних проведено за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із введенням у програму відповідних алгоритмів обчислень.

В «РОЗДІЛІ 3. ВИЗНАЧЕННЯ ЗНАЧИМОСТІ МОДИФІКОВАНИХ (КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИХ) ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНСУЛЬТУ, ЇХ РОЗПОДІЛ СЕРЕД ДОСЛІДЖУВАНИХ» представлено 8 основних факторів ризику ішемічного інсульту та їх розподіл серед досліджуваних. Серед основних факторів, які автор вивчав в дослідженні серед когорти з інсультом та в контрольній групі залежно від місця проживання, віку, статі, є артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія, атеросклероз, тютюнопаління (в Україні це 34,2% серед всього дорослого населення, в той час як у Великобританії - 26,5%, а в США - 23,6%), цукровий діабет, фібриляція передсердь, вживання алкоголю.

Якщо відносний ризик та 95% ДІ перевищували 1, то такий фактор вважався найбільш представленим: артеріальна гіпертензія (ВР 2,31), фібриляція передсердь (ВР 1,51), цукровий діабет (ВР 1,34) та атеросклероз (ВР 1,29). Решта чинників, які мали ВР менше 1, хоч при цьому автор дослідження жодним чином не спростовував їх вагомості, дало підстави вважати їх статистично непрезентативними у даній вибірці.

Підсумовуючи отримані результати розділу за статевим, віковим та розподілом та розподілом щодо місця проживання, склався такий портрет середньостатистичного пацієнта із інсультом в Мукачівському районі: жінка похилого віку, яка проживає в місті.

В останньому підрозділі подану інформацію щодо сили взаємозв'язку між варіабельністю серцевого ритму та розвитком інфаркту мозку. Жоден із досліджуваних показників BCP, а саме SDNN, SDANN, SDNN-індекс, RMSSD, PNN50, а також геометричні параметри BCP, не мали статистично значущих змін, щоб вважати BCP фактором ризику розвитку ішемічного інсульту.

В «РОЗДІЛІ 4. ВИЗНАЧЕННЯ ЗНАЧИМОСТІ ГЕНЕАЛОГІЧНИХ (АНАМНЕСТИЧНИХ) ТА ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНСУЛЬТУ, ЇХ РОЗПОДІЛ СЕРЕД ДОСЛІДЖУВАНИХ» представлено результати аналізу генеалогії осіб з інсультом, як одного з незалежних факторів ризику виникнення інфаркту мозку, оскільки досить багато досліджень, в тому числі й знамените Фрамінгемське дослідження, що охоплювало 5209 осіб, продемонстрували роль спадкової схильності до інсульту. Відмічено, що тільки 6,7% пацієнтів з когорти І групи не мали родичів з інсультом. Але тільки 1 з 75 досліджуваних заявив про наявність інсульту у родичів всіх 3-х поколінь. Зате в контрольній групі у 84% випадках був відсутній анамнез інсульту в родичів.

Оскільки ВР інсульту при наявності родичів, що перенесли інфаркт мозку, був досить високий: інсульт (незважаючи на покоління) — 11,62 при 95% ДІ 4,97-27,12; наявності родичів, що перенесли інсульт, 1-го покоління — 1,94 при 95% ДІ 1,49-2,53 та наявності родичів, що перенесли інсульт, 2-го покоління — 3,37 при 95% ДІ 2,36-4,82, це дало право стверджувати, що всі три чинники є статистично репрезентативними і можуть брати участь в подальшому аналізі.

Далі дисертант описує пошук зв'язків між певними генами та зовнішніми факторами ризику. Виявилося, що тільки патологічні алелі гена SERPINE-1 можна вважати фактором ризику виникнення ішемічного інсульту, оскільки було отримано високий рівень ВР, що становив 3,01 при 95% ДІ 1,79-5,32.

Розділ завершується описом загального розподілу спадкових факторів ризику інсульту: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт та наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1.

«РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ СТАТИСТИЧНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИМИ (МОДИФІКОВАНИМИ), АНАМНЕСТИЧНИМИ (ГЕНЕАЛОГІЧНИМИ) І ГЕНЕТИЧНИМИ ФАКТОРАМИ ТА ІНСУЛЬТОМ» представлений 4 підрозділами, в яких наводиться пошук статистично обґрунтованих взаємозв'язків між різними факторами ризику інсульту: 1-й – між модифікованими (клініко-неврологічними) та генеалогічними (анамнестичними) факторами, 2-й – між модифікованими (клініко-неврологічними) та генетичними; 3-й – між генетичними та генеалогічними (анамнестичними); 4-й підрозділ – між модифікованими (клініко-неврологічними) та генеалогічними та генетичними факторами.

Доведено, що поєднання таких факторів ризику інсульту, як артеріальна гіпертензія, наявність родичів 1-го або 2-го покоління, що перенесли інфаркт мозку, та патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 значно підвищує ймовірність розвитку даного захворювання. І для унаочнення результатів та підтвердження отриманих висновків автор наводить 2 клінічні випадки. І що досить цінне для практичної медицини – представлено діагностичний алгоритм виявлення підвищеного ризику виникнення ішемічного інсульту, завершальним етапом якого є рекомендація щодо активної первинної профілактики ішемічного інсульту.

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів, їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних та іноземних праць.

ВИСНОВКИ. В основному висновку зазначено, що в дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та аналіз клініко-неврологічних, анамнестичних і генетичних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту, визначено статистичну значимість та ступінь ризику розвитку ішемічного інсульту при їх поєднаннях.

У решти 6 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Принципових зауважень до висновків немає.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і пройшли достатню клінічну апробацію.

Список використаних джерел містить 185 найменувань, з яких 39 - кирилицею, 146 - латиницею. Значна частина джерел - за останні 5 -7 років.

В **Авторефераті** дисертації та опублікованих наукових працях усі наукові результати, положення, висновки і рекомендації автора відображені повністю. Текст автореферату і дисертації ідентичний.

Кількість наукових друкованих праць за темою дисертації і фахові видання, в яких вони опубліковані, відповідають чинним вимогам.

Зауваження щодо роботи:

- в розділах представлені дані досліджень інших науковців, обговорення результатів роботи, хоча прийнято цю інформацію розміщувати в розділі узагальнення результатів дослідження, хоча таке поєднання власних результатів і даних літературних джерел досить гармонійно вплили в представлені розділи дисертації.

- масивні рисунки, проте презентабельні, особливо в 4 розділі, де представлено розподіл осіб з родичами, що мали інсульт за генеалогією, та розподіл досліджуваних за різними алелями досліджуваних генів.

В процесі ознайомлення з дисертацією та авторефератом у нас виникли наступні запитання:

1. Які антитромботичні препарати рекомендовані для активної первинної профілактики ішемічного інсульту при наявності патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (PAI-1) або SERPINE-1?

2. Вже доведено і Вами це вказано в роботі (надане посилання на джерело), що при наявності патологічних алелей гену G20210A (ген фактору згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну) у поєднанні з Лейденською мутацією ризик тромбозу підвищується майже в 100 разів. Чому Ви не розглянули таку комбінацію генів?

Висновок щодо відповідності кандидатської дисертації В.О. Луца чинним вимогам. Незважаючи на досить несуттєві зауваження щодо дисертації, робота Луца Віталія Васильовича «Клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні маркери виникнення ішемічного інсульту» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що забезпечують розв’язання значної прикладної проблеми неврології щодо пошуку факторів виникнення ішемічного інсульту на основі аналізу значимості взаємозв’язків між різними клініко-неврологічними, анамнестичними та генетичними факторами ризику ішемічного інсульту і створення наукового підґрунтя для критеріїв призначення активної первинної профілактики ішемічного інсульту.

За актуальністю теми, застосованим комплексом сучасних методів дослідження, обсягом клінічного матеріалу, глибиною його аналізу, науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і новизною, повнотою їх викладу в опублікованих працях автора – дисертаційна робота Луца В.В. «Клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні маркери виникнення ішемічного інсульту» повністю відповідає усім вимогам п.11 «Порядку присудження наукових

ступенів», затвердженого Постановою №567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, а її автор Віталій Васильович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії

Івано-Франківського національного

медичного університету,

д.мед.наук, професор



В.А. Гриб