

## Рецензія

на дисертаційну роботу

**Вікаренко Марини Сергіївни** на тему:

***«Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин у хворих похилого віку із врахуванням даних ультрасонографічного скринінгу»***,

на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222

«Медицина», Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

### **Актуальність теми дослідження**

Хвороба дрібних судин (ХДС) головного мозку є одним із найпоширеніших патологічних процесів у сучасній неврологічній практиці. Із зростанням тривалості життя та накопиченням серцево-судинних факторів ризику суттєво збільшується кількість осіб із ХДС та іншими цереброваскулярними захворюваннями. Додатковому зростанню діагностованих випадків сприяло широке впровадження високочутливих методів нейровізуалізації, насамперед високопольної магнітно-резонансної томографії, що дозволило виявляти субклінічні та ранні прояви мікросудинного ураження.

На сьогодні встановлено, що ХДС є причиною близько 25 % ішемічних інсультів, істотно підвищує ризик повторних цереброваскулярних подій та розглядається як один із провідних чинників судинного когнітивного зниження і деменції. Водночас ХДС асоціюється не лише з когнітивними розладами, але й із порушенням ходи, падіннями, емоційно-мотиваційними змінами, що призводить до глобального функціонального погіршення та зростання медико-соціального навантаження.

Нейровізуалізаційні прояви ХДС, передусім лейкоареоз (white matter hyperintensities), у популяції старших вікових груп виявляються дуже часто — до 80–95 % після 60 років, що свідчить про їх значну епідеміологічну поширеність. Водночас клінічний перебіг ХДС є гетерогенним: захворювання може

реалізовуватися різними траєкторіями — когнітивно-астенічною, моторно-координаційною або емоційно-мотиваційною. При цьому подібні МРТ-патерни не завжди відповідають однаковим темпам прогресування, що ускладнює індивідуальне прогнозування перебігу та планування реабілітаційних заходів.

Незважаючи на значний прогрес нейровізуалізації, структурні маркери ХДС більш інформативні для встановлення діагнозу, ніж для прогнозування клінічної динаміки. У цьому контексті особливий інтерес становлять функціональні показники церебральної гемодинаміки. Транскраніальна доплерографія дозволяє неінвазивно оцінювати індекси периферичного судинного опору та цереброваскулярної ауторегуляції (PI, RI, Vdiast), які можуть відображати ранні гемодинамічні зміни та асоціюватися з тягарем мікросудинного ураження.

Отже, перспективним напрямком є інтеграція клінічних даних, результатів нейровізуалізації та показників церебральної гемодинаміки для стратифікації ризику, виділення груп швидкого прогресування ХДС і вдосконалення персоналізованих профілактичних та реабілітаційних стратегій. Це визначає високу актуальність обраного дисертанткою наукового напрямку.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Представлена дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри терапевтичних дисциплін ЧНУ імені Петра Могили МОН України «Клініко-патогенетичне обґрунтування системи первинної та вторинної профілактики найбільш соціально значущих хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів», (номер державної реєстрації 0120U101641). Дисертантка є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

## **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій дисертації, їх достовірність**

Ступінь обґрунтованості та достовірності виконаних досліджень підтверджується достатньою кількістю обстежених пацієнтів (медична документація 300 пацієнтів на ретроспективному етапі, клінічне обстеження і супровід 78 пацієнтів похилого віку (старше 60 років) з хворобою дрібних судин) та використаних методів: клінічних, клініко-інструментальних, психометричних і статистичних. Вибрані методи дослідження сучасні, високоінформативні та повністю достатні для досягнення поставленої мети. Статистичне опрацювання одержаних даних проводили за допомогою пакету Statistica 14.0 (ТІВСО, США) з використанням дисперсійного та кореляційного аналізу. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Отже, з методичної точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані автором основні положення та висновки є логічним наслідком результатів власних досліджень.

## **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів, теоретичне та практичне значення дисертації**

Вперше проведено комплексне епідеміологічне дослідження, яке дало змогу оцінити поширеність хвороби дрібних судин головного мозку (ХДС ГМ) серед населення півдня України з урахуванням вікових та гендерних характеристик. Визначено частотні показники захворюваності у різних вікових групах, проаналізовано статеві відмінності клінічного перебігу та коморбідного фону, що дозволило уточнити регіональні особливості розподілу ХДС ГМ та сформувати групи підвищеного ризику.

Суттєво розширено уявлення про основні клінічні синдроми ураження центральної нервової системи при ХДС ГМ. Встановлено їх структуру, частоту, взаємозв'язок з когнітивними, моторно-координаційними та емоційно-

мотиваційними розладами. На підставі отриманих даних вперше виділено клінічні фенотипи перебігу ХДС ГМ, що відрізняються переважанням когнітивно-астенічних, моторно-вестибулярних або емоційно-поведінкових проявів, із встановленням їх зв'язку з патернами нейровізуалізаційних та гемодинамічних змін.

Вперше проведено цілісний аналіз стану магістрального та локального церебрального кровотоку при ХДС ГМ із застосуванням сучасних методів дуплексного сканування брахіоцефальних судин та транскраніальної доплерографії. Визначено спектр доплерографічних змін у різних басейнах мозкового кровопостачання, у тому числі вперше описано поєднання підвищеного індексу пульсації (PI) та редукції фазності кровотоку як маркера високого судинного опору та зниження цереброваскулярного резерву.

Вперше розроблено та верифіковано прогностичні критерії для різних клінічних варіантів перебігу ХДС ГМ, що ґрунтуються на інтеграції когнітивних шкал (MoCA, MMSE, DAT), нейровізуалізаційних показників (Fazekas, GCA, BFI) та ультразвукових параметрів (PI, RI, Vdiast, фазність). Показано, що поєднання  $PI > 1,3$ ,  $MoCA < 22$  балів і  $DAT < 65$  балів є високоспецифічним предиктором швидкого прогресування когнітивного дефіциту.

Вперше створено покроковий алгоритм діагностики та лікування різних клінічних варіантів перебігу ХДС ГМ з урахуванням даних ультрасонографічного сканування у доплерівському режимі. Запропонований алгоритм включає етапи первинного скринінгу, стратифікації ризику, визначення показань до нейровізуалізації, вибору терапевтичної тактики та динамічного моніторингу пацієнта. Модель має потенціал для впровадження у практику неврологічних, геріатричних та мультидисциплінарних команд, що забезпечить своєчасне виявлення та ефективне ведення пацієнтів із ХДСГМ.

Отримані в дисертаційному дослідженні результати розширюють сучасні уявлення про хворобу дрібних судин головного мозку як гетерогенний, системно

зумовлений процес, перебіг якого визначається не лише структурними нейровізуалізаційними змінами, а й функціональним станом мікросудинної гемодинаміки.

У роботі обґрунтовано концепцію клініко-гемодинамічних фенотипів ХДС, що інтегрують показники транскраніальної доплерографії, нейровізуалізаційні маркери та когнітивно-мотиваційні характеристики пацієнтів. Показано, що однаковий морфологічний тягар за МРТ може відповідати різним траєкторіям клінічного прогресування залежно від стану цереброваскулярного резерву та фазності кровотоку.

Результати дослідження поглиблюють теоретичні положення щодо ролі мікросудинної гемодинаміки як раннього функціонального детермінанта когнітивних, моторних і мотиваційних порушень при ХДС, що передують вираженим структурним змінам. Запропонований підхід дозволяє переосмислити традиційно органоцентричне трактування ХДС та розглядати її у межах системної моделі мікросудинної дисфункції. Отримані дані також розширюють теоретичні уявлення про взаємозв'язок церебральної перфузії, когнітивної креативності та мотиваційного забезпечення реабілітаційного процесу, формуючи підґрунтя для подальших міждисциплінарних досліджень у сфері нейрореабілітації, геріатричної неврології та превентивної медицини.

Практична значущість дослідження полягає у тому, що застосування транскраніальної доплерографії як рутинного скринінгового інструменту дозволяє обґрунтовано та економічно доцільно виявляти пацієнтів із високим ризиком розвитку судинної деменції ще на доклінічному етапі. На відміну від традиційної моделі діагностики, що базується виключно на нейровізуалізації (МРТ), запропонований підхід дає змогу за допомогою простого й доступного обстеження стратифікувати хворих за ризиком когнітивного погіршення, оцінити функціональний резерв мозкового кровотоку та передбачити динаміку захворювання. Впровадження такої моделі в клінічну практику дозволяє

оптимізувати маршрути пацієнтів, підвищити ефективність первинної ланки медичної допомоги та зменшити непотрібне навантаження на нейровізуалізаційні підрозділи.

Результати дослідження впроваджено у практичну роботу профільних неврологічних відділень обласної клінічної лікарні (м. Миколаїв, м. Одеса), Чорноморської міської лікарні (м. Чорноморськ), МКЛ№1 (м. Одеса), МКЛ №1 (м. Миколаїв) МКЛ№10 (м. Одеса), лікарні Святої Катерини (м. Одеса). Матеріали дисертації використовуються при викладанні неврології студентам Чорноморського національного університету ім. Петра Могили (м. Миколаїв), патофізіології студентам Одеського національного медичного університету (м. Одеса), Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя), Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця), Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), Полтавського державного медичного університету (м. Полтава), Харківського національного медичного університету (м. Харків).

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації**

Дисертація написана українською мовою на 190 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних результатів досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Усі розділи написані грамотно, практично без стилістичних і редакційних помилок, традиційно, стиль та оформлення роботи легко сприймаються.

У анотації стисло представлені основні результати дослідження з зазначенням наукової новизни і практичного значення.

У "Вступі" на 7 сторінках авторка всебічно обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує на новизну і практичне значення, формулює мету та б

завдань дослідження, визначає об'єкт та предмет дослідження, аргументовано вказує методи дослідження, зазначає свій особистий внесок, описує географію наукових конференцій з апробацією результатів виконаної наукової роботи. Мета наукового дослідження містить в собі відповідь на питання, для чого воно проводиться, орієнтує дослідження на кінцевий результат, визначає логіку і спрямованість завдань, упорядковує різноманітні методи і методики

Розділ "Огляд літератури" викладено на 24 сторінках. У розділі систематизовано сучасні дані щодо патогенезу, нейровізуалізаційних проявів та клінічних фенотипів ХДС. Розглянуто роль мікросудинної дисфункції, ендотеліальних змін, нейродегенерації та коморбідних факторів ризику. Особливу увагу приділено обмеженням структурних МРТ-маркерів у прогнозуванні перебігу захворювання. Показано необхідність пошуку функціональних гемодинамічних критеріїв для персоналізованої оцінки ризиків та планування реабілітаційних стратегій.

Розділ «Матеріал і методи» викладено на 23 сторінках. Описано дизайн клініко-інструментального дослідження, характеристику вибірки, критерії включення та виключення. Представлено методи нейровізуалізації, транскраніальної доплерографії, нейропсихологічного тестування та оцінки функціонального статусу. Обґрунтовано використані статистичні підходи для аналізу зв'язків між структурними, гемодинамічними та клінічними показниками. Розділ забезпечує відтворюваність дослідження та валідність отриманих результатів.

У третьому розділі власних результатів дослідження наведено клініко-демографічну характеристику обстежених пацієнтів, структуру судинної коморбідності, когнітивних та емоційно-мотиваційних порушень. Показано гетерогенність клінічних проявів ХДС та їх зв'язок із віком, супутніми захворюваннями і нейровізуалізаційними маркерами. Встановлено високу частоту

апатичних і астенічних проявів, що мають значний вплив на функціональний статус і реабілітаційний потенціал пацієнтів. Розділ займає 31 сторінку.

Четвертий розділ, викладений на 21 сторінці, присвячено аналізу взаємозв'язків між показниками церебральної гемодинаміки (PI, RI, Vdiast), нейровізуалізаційними змінами та когнітивними функціями. Показано, що функціональні гемодинамічні параметри можуть виступати ранніми маркерами прогресування ХДС. Обґрунтовано їх прогностичну цінність для стратифікації ризику когнітивного зниження, порушень ходи та мотиваційних розладів, що має значення для персоналізації профілактичних і реабілітаційних заходів. Матеріали всіх розділів власних досліджень дисертанткою широко висвітлено в наукових статтях і тезах.

У Розділі «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» на 15 сторінках авторка узагальнює результати проведеного дослідження, критично оцінює існуючі відомості літератури та підкреслює власні нові результати виконаного наукового дослідження.

У шести висновках дисертаційної роботи Вікаренко М.С. здійснено послідовний, логічний та чіткий виклад отриманих результатів дослідження, які відповідають меті та завданням, поставленим і сформульованим у вступі. Шість практичних рекомендацій містять детальні інструкції щодо застосування ультрасонографічного скринінгу для прогнозування перебігу

Список літератури містить 180 джерел, оформлених згідно існуючих вимог. Переважна більшість джерел опублікована європейськими мовами (149), давність цитованих публікацій не перевищує 5 років.

### **Повнота відображення результатів роботи в опублікованих працях**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 26 наукових праць, зокрема 12 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 – індексується міжнародною наукометричною базою «Scopus», 3 статті у міжнародних журналах

та 8 статей у наукових фахових виданнях, що затверджені МОН України і належать до категорії В, в тому числі три – одноосібні.

Публікації висвітлюють основні положення дисертації, що становлять наукову новизну і винесені на захист. Обґрунтованість наукових положень, висновків, сформульованих у роботі, також підтверджується їхньою апробацією на конференціях з міжнародною участю. Якість, обсяг і кількість публікацій здобувачки відповідає вимогам, встановленим для здобуття наукового ступеня доктора філософії.

### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

У рецензованій дисертаційній роботі не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, які могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертанткою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

### **Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист**

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, виконаним авторкою особисто на всіх етапах – від формування ідеї до статистичної обробки та інтерпретації результатів. Здобувачка самостійно сформулювала мету та завдання дослідження, обґрунтувала його актуальність та наукову новизну, провела огляд сучасної наукової літератури та критичний аналіз попередніх досліджень з проблеми хвороби дрібних судин головного мозку, розробила і впровадила дизайн дослідження з визначенням критеріїв включення та виключення, алгоритмів обстеження та скринінгу. Авторка організувала та виконала ретроспективний аналіз медичної документації 300 пацієнтів з ознаками ХДС ГМ та проспективне

обстеження 78 пацієнтів із застосуванням клініко-неврологічних, нейропсихологічних, ультразвукових та нейровізуалізаційних методів, особисто провела транскраніальну доплерографію та дуплексне сканування брахіоцефальних судин, включаючи транстемпоральний, трансорбітальний та трансфорамінальний доступи. Здобувачка здійснила кількісну оцінку показників індексу пульсації (PI), індексу резистентності (RI), діастолічної швидкості кровотоку ( $V_{diast}$ ) та фазності кровотоку, зіставила їх з нейровізуалізаційними індексами, провела нейропсихологічне тестування із використанням шкал MMSE, MoCA, тесту на дивергентне мислення (DAT), Grooved Pegboard Test та ARAT+. Авторка виконала статистичну обробку матеріалів дослідження із застосуванням методів описової статистики, кореляційного та регресійного аналізу, ROC-аналізу, визначення порогових значень діагностичних предикторів, сформулювала прогностичні критерії для різних клінічних варіантів перебігу ХДСГМ, побудувала клініко-функціональну матрицю та розробила алгоритм діагностики і лікування з урахуванням даних ультразвукового скринінгу. Усі розділи дисертації, ілюстративний та табличний матеріал, висновки та практичні рекомендації підготовлено автокою особисто, результати дослідження впроваджено у практичну роботу неврологічних відділень та навчальний процес на профільних кафедрах. Ідея, план, організація дослідження, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, формулювання наукових положень, висновків і рекомендацій, а також підготовка публікацій виконані особисто здобувачкою.

### **Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації**

Слід відмітити, що принципових і серйозних недоліків стосовно змісту дисертаційної роботи не виявлено. Зауваження, які виникли при аналізі дисертації не торкаються суті роботи і мають переважно рекомендаційний характер. У процесі ознайомлення з роботою виникли такі непринципові зауваження та побажання:

1) в тексті роботи трапляються описки, в тому числі нерівномірні пробіли між словами («вертигінозним синдромом»), розриви слів («досл ідження»), неузгодженість відмінків числівників, пропуски службових слів у реченнях.

2) некоректний переклад окремих речень в англomовній анотації. Так замість *“taking into account data obtained from ultrasonographic screening”* краще було б *«based on ultrasonographic screening data»*, у тексті поєднуються дуже формальні конструкції (*“Qualifying scientific work submitted as a manuscript”*) і більш розмовні (*“taking into account”*).

У порядку дискусії хотілося б дізнатися відповіді на такі запитання:

1. Які особливості конаційно-емоційної сфери ви виявили у пацієнтів з хворобою дрібних судин?
2. Які медикаментозні засоби уповільнюють розвиток хвороби дрібних судин?
3. Які коморбідні тривожно-депресивні розлади були визначені у пацієнтів з хворобою дрібних судин головного мозку?

### **Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота Вікаренко Марини Сергіївни на тему: "Прогнозування перебігу хвороби дрібних судин у хворих похилого віку із врахуванням даних ультрасонографічного скринінгу" виконана на актуальну тему. За своїм змістом дисертація є завершеною самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові теоретичні положення та науково обґрунтовані результати, що мають важливе наукове й практичне значення. Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, її зміст відповідає обраній темі дослідження та спеціальності у галузі знань 22 "Охорона здоров'я", за спеціальністю 222 "Медицина". Сформульовані в роботі наукові положення, висновки та рекомендації є достовірними та всебічно обґрунтованими. Визначену мету дослідження досягнуто, а основні завдання вирішено. Опубліковані наукові праці

дисертанткою повністю відображають результати дослідження. У роботі використані сучасні методи діагностики, проведено глибокий статистичний аналіз, присутня наукова новизна, що дало змогу сформулювати корисні практичні рекомендації. Висновки є конкретними та обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті і завданням. Основні результати дослідження викладені у наукових публікаціях, впроваджені у практичну діяльність ЛПЗ України та навчальний процес у вищих медичних закладах України. В роботі відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

Таким чином, дисертаційна робота Вікаренко М.С. за актуальністю, методичним підходом її виконання, науковою новизною, обґрунтованими результатами дослідження, практичним значенням та оприлюдненням отриманих результатів в наукових працях повністю відповідає п. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Кабінетом Міністрів України від 12.01.2022 р. №44, та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а здобувачка Вікаренко Марина Сергіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

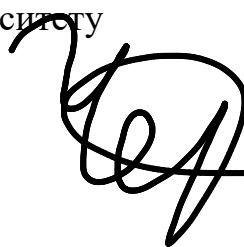
**Офіційний рецензент:**

Завідувач кафедри педіатрії і хірургічних дисциплін

Чорноморського національного університету

МОН України,

кандидат медичних наук, доцент



**О.В. Чернишов**