

## ВІДЗИВ

на дисертаційну роботу на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук Волошина-Гапонова Івана Костянтиновича на тему «Клініко-патогенетичні особливості ураження нервової системи у хворих гепатоцеребральною дистрофією» за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

**Актуальність теми** беззаперечна, так як присвячена вивченню особливостей ураження нервової системи у хворих з гепатоцеребральною дистрофією і, в першу чергу, головного мозку, вивчення ролі судинно-мозкового компонента (фактору), екзогенних і ендогенних нейротоксинів, як наслідок недостатньої функції печінки. На основі отриманих даних розробити нові та удосконалити уже відомі методи діагностики гепатоцеребральної дистрофії (хвороби Коновалова-Вільсона), лікування та профілактики прогресування хвороби.

Незважаючи на 150 річну історію вивчення гепатоцеребральної дистрофії (хвороби Вільсона-Коновалова) залишається багато питань не вирішеними.

Відомо, що гепатоцеребральна дистрофія тяжке, прогресуюче екстрапірамідне захворювання, постійною і характерною ознакою якого є ураження печінки. Захворювання є спадковим, передається за ауто-рецесивним типом. Відповідальною за розвиток хвороби є хромосома 13. В патогенезі захворювання головне значення має (патогномонічним) порушення мідного обміну, що приводить до відкладення надлишкової кількості міді в різних органах і тканих (переважно в печінці, мозку, нирках, рогівці ока) і розвитку в результаті цього клінічних симптомів хвороби.

Відсутність своєчасної діагностики і лікування приводить до тяжкої інвалідизації і навіть смерті ще в молодому віці.

Звичайно, крім надлишку міді існують і інші патогенетичні фактори, які впливають на розвиток та перебіг хвороби.

Якраз автор і задався ціллю вивчити деякі з них, а саме судинні і гемодинамічні фактори, які впливають на нейродегенеративні процеси, вивчити мутації гена АТР7В в генезі захворювання, вплив метаболічних зрушень на розвиток дегенеративного процесу головного мозку поряд із токсичністю міді.

Автор ставить перед собою за мету розробити більш нові, патогенетично обґрунтовані підходи до діагностики, лікування і реабілітації хворих гепатоцеребральною дистрофією.

Потрібно сказати, що автором проведена колосальна робота, обстежена велика група хворих з хворобою Вільсона-Коновалова, використано багато методів дослідження, в тому числі нейровізуалізаційні, нейропсихологічні (сучасні шкали), великий банк лабораторних досліджень з вивченням метаболічних порушень і їх інгредієнтів, які впливають на розвиток та перебіг хвороби, спадково-генетичних досліджень, розроблені нові дані і скрупульозно обґрунтовані схеми лікування і реабілітації цієї категорії хворих. За минулі багато років це перша і єдина така фундаментальна робота в Україні. Я її повністю підтримую.

Дисертаційна робота виходить з відомої установи – ДУ «Інституту неврології, психіатрії і наркології АМН України», виконана в рамках 3 НДР і має номери державної реєстрації (№ 0107U000207, № 0113U001285, № 0113U001289).

**Мета роботи** і її завдання повністю відповідають темі дисертації. Завдань аж 11, але є основні, які і визначають наукову новизну роботи, це: 1) вивчити молекулярно-генетичні особливості у хворих гепатоцеребральною дистрофією; 2) вивчити особливості когнітивних функцій і емоційно-вольової сфери; 3) вивчити структурно-морфологічні зміни в мозку і печінці; 4) вивчити стан церебральної гемодинаміки і гемодинаміки печінки в залежності від форм і стадій ГЦД; 5) вивчити стан метаболізму міді і аміаку в сироватці крові; 6) вивчити в динаміці стан дистрофічних і нейротрансмітерних процесів головного мозку при різних формах захворювання в процесі лікування за даними тау-протеїну, глютамата і гама-аміномасляної кислоти; 7) вивчити процеси гетеро хроматизації як маркера біологічного віку клітин і організму в цілому при ГЦД; 8) розробити комплексні патогенетично обґрунтовані методи діагностики, лікування і профілактики розвитку неврологічних змін при цьому захворюванні.

**Наукова новизна** дисертаційної роботи Волошина-Гапонова І.К. також не викликає сумніву.

1. Автор показав, що в Україні гематоцеребральна дистрофія зумовлена в 70% мутацією HIS 106g Gln в гені ATP7B, у 50% вона була знайдена в гомозиготному стані і у 50% - в компаунд-гетерозиготному.

2. Вперше автором проведене антропологічне обстеження і встановлено, що з 9 антропологічних типів великої європейської раси, в Україні хворі ГЦД мали тільки 5 типів, 61% з яких відносився до середземноморського типу.

3. Встановлено автором (вперше), що у хворих ГЦД спостерігаються як структурні, так і функціональні порушення церебральної гемодинаміки, які негативно впливають на нейродистрофічний процес, метаболічні зрушення.

4. Автор підтвердив положення, що захворювання починається з накопичення надлишкової міді, яка запускає процес дистрофії, до якої приєднуються ендogenous (аміак) та екзогенні (куприніл) фактори, що слугує прогресуванню патологічного процесу ГЦД.

5. Автором вперше встановлено, що при ГЦД нейродегенеративні і некротичні процеси спостерігаються в основному в органах мішенях, в яких концентрується велика кількість вільної токсичної міді, особливо в печінці, головному мозку, нирках і рогівці ока.

6. Автором досліджено і підтверджено положення, що ГЦД є хронічний нейродегенеративний, ремітуючий процес, в основі якого лежить порушення метаболізму і зміна конформації таких білків як тау-протеїн. Показано діагностичне і прогностичне значення цього білка як маркера для раннього пресимптомного визначення розвитку неврологічної стадії захворювання.

7. З допомогою кількісної комп'ютерної ЕЕГ показано автором багаторівневе порушення функції головного мозку, заінтересованість глибинних серединних структур, міжпівкулевих і внутріпівкулевих зв'язків, підвищення судомної готовності.

8. Автором встановлено виражені зміни функціонування головного мозку у вигляді порушення регуляторних механізмів, когнітивних функцій, перцептивно-гностичних функцій, емоційної сфери.

9. У всіх хворих ГЦД з неврологічною стадією автор визначає патологію печінки (58% - хронічний гепатит, 42% - цироз печінки). Хоча ці зміни не критично виражені, з мінімальним ступенем активності.

10. Автор, опираючись на свої дані, розробив соматоневрологічну концепцію розвитку неврологічної стадії ГЦД і патогенетично обґрунтував нові, більш ефективні методи ранньої діагностики, лікування і профілактики неврологічних порушень при ГЦД.

### **Практичне значення одержаних результатів**

1. Автором запропоновано використовувати показник тау-протеїну як біологічний маркер для встановлення часу переходу ГЦД в неврологічну стадію.

2. Автор показав, що латентний період клінічних ознак хвороби залежить від гормезисного ефекту – адаптаційної стійкості організму і пов'язаним з поступовим наростанням в організмі вільної токсичної міді.

3. З допомогою нейронального маркера NAA і маркера клітинних мембран Cho, використовуючи МР-спектроскопію, встановлено час появи і ступінь нейродегенеративного процесу в різних структурах головного мозку, а це в свою чергу дає можливість визначитись з ефективністю проводимої терапії.

4. Автор запропонував алгоритм ранньої діагностики неврологічних проявів ГЦД у вигляді гіперкинезів «risus sardonius» і «flepping – розмаху крила птаха» підкіркового типу дизартрії і колець Кайзера-Флейшера.

5. Автор розробив алгоритм лікування хворих з неврологічними проявами ГЦД у вигляді: мідьстабілізуюча терапія, 2 рази в рік проводити нейропротекторну, гепатопротекторну і вазоактивну терапію.

Робота запроваджена в ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АНМ України» і в педагогічний процес.

Дисертаційна робота пройшла широке обговорення на міжнародних та вітчизняних наукових форумах (понад 20) і знайшла широке схвалення і впровадження.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 37 наукових праць, з яких – 27 – статей (14 одноосібних) і 25 з них опубліковані в професійних періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, в тому числі 23, які є наукометричними, 2 – в іноземних виданнях; 10 тез доповідей на наукових форумах. Отримано свідоцтво на 1 патент.

Дисертаційна робота написана в традиційному плані відповідно до вимог ДАК МОН України і заперечень не має. Складається із вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, заключення, висновків і практичних рекомендацій. Викладена робота на 327 сторінках комп'ютерного набору, ілюстрована 65 таблицями, 48 рисунками і фотографіями. Бібліографічний перелік складає 460 джерел, з яких 168 написано кирилицею і 292 – латиною. Останнє ще раз підкреслює, що проблема ГЦД (хвороби Вільсона-Коновалова) у вітчизняній літературі давно не піднімалася. Робота Волошина-Гапонова І.К. є свого роду «піонерською», фундаментальною, глибоко професійною як з наукового, так і практичного поглядів.

**В першому розділі** «Огляд літератури» автор дуже професійно, глибоко дає історію питання ГЦД.

Автор вказує, що в Україні епідеміологічні дослідження в відношенні поширеності і захворюваності гепатоцеребральної дистрофії не проводились. Вказує, що про хворобу ГЦД відомо понад 150 років, коли вперше в 1912 році її описав Вільсон (Wilson), а в 1948 і 1960 рр. – Н.В. Коновалов. В країнах СНГ використовується назва ГЦД – хвороба Вільсона-Коновалова.

Автор докладно описує сучасні дані про етіологію і патогенез гепатоцеребральної дистрофії, важливу роль надлишкової міді, патологію печінки. Вказує, що важливим етапом у вивченні ГЦД було встановлення в 1933 р. аномального гена цього захворювання, який отримав назву АТР7В,

картований на довгому плечі 13 хромосоми. На сьогодні ідентифіковано понад 350 мутацій в різних екзонах гена АТР7В.

Далі автор описує відомі ознаки клінічної картини гепатоцеребральної дистрофії, клініконеврологічні її прояви. Вказує на домінування екстрапірамідних порушень, тремору, хореоатеноїдних гіперкінезів, ригідність, порушення мови (підкіркова моторна афазія).

Дисертант відмічає, що на сьогодні у вітчизняній і закордонній літературі не має робіт, які б розглядали особливості клінічного перебігу неврологічних форм ГЦД. Розробляються різні шкали для диференціації хвороби Вільсона-Коновалова.

Професійно автор описує клініко-психопатологічні прояви хвороби, вказуючи на втрату емоційного контролю, гіперактивність, подразливість і сексуальну безпорадність, біполярні розлади.

Автор проводить огляд літератури клінічних симптомів ураження печінки і нирок у хворих ГЦД, структурних змін головного мозку та його функціональних змін. Скрупульозно описує дані світової науки і практики по вивченню метаболізму міді і церуплазміну. Вказує, що на сьогодні загальноприйнятим стандартом діагностики ГЦД є наявність кілець Кайзера-Флейшера, зниження церуплазміну в сироватці крові, добове виділення міді з сечею. Додатковими методами є генетичні дослідження, нейровізуалізація, визначення рівня сечової кислоти.

Дає повну характеристику застосування лікарських препаратів при даному захворюванні, вказуючи, що в даний час застосовується комбінована терапія з використанням цинку в сукупності з хелаторами, тетратіомолібдат аммонія.

II розділ присвячений **«Матеріалам та методам»**, де автор дає характеристику обстеженим хворим, вказуючи, що під його наглядом (обстеженням і лікуванням) було 122 хворих ГЦД. Є 2 групи контролю, одна з яких – порівняння (38 хворих).

Діагноз ГЦД встановлювали на основі вмісту в сироватці крові церулоплазміна менше 20 мг/л і підвищення виділення міді менше 20 мг/л і підвищення виділення міді з сечею більше ніж 100 мкг/добу, а також наявність кілець Кайзер-Флейшера. У 20 хворим проводилось молекулярно-генетичне дослідження. Враховувались також інші клінічні ознаки, такі як тремор, «розмах крил птаха», псевдоусмішки (risus sardonicus), порушення мови, психічні та емоційні розлади.

Автор описує методи і дані клініко-неврологічного обстеження, психологічних і психіатричних досліджень, методи і дані нейровізуалізації, ультразвукові дослідження гемодинаміки головного мозку і органів черевної порожнини, ЕЕГ-дослідження, кардіоінтервалографічні дослідження функціонального стану вегетативної нервової системи; визначення дистрофічних процесів (тау-протеїна в крові і гетерохроматинових гранул в ядрах клітин епітелію); клініко-лабораторні методи дослідження і методи статистичної обробки результатів досліджень.

Зауважень до розділу не має.

**ІІІ розділ висвітлює «Діагностику і клініко-неврологічну характеристику хворих гепатоцеребральною дистонією».**

Дисертант описує свої дані по вмісту церулоплазміну і міді, що лягло в основу діагностики ГЦД.

Автор вказує, що діагностично низький рівень церулоплазміна був у 85% хворих, а концентрація вільної токсичної міді в сироватці крові в нормі була всього у 15% хворих. У 92% хворих виділення міді з сечею перевищувало в декілька разів. Кільця Кайзер-Флейшера були встановлені у 75% хворих. Найбільше мутації гена АТР7В було таких як His1069Gln, DelC33402, Gly1267Arg, а у 33% хворих у родичів були ознаки ГЦД.

Дуже детально автор описує свої дані клініко-неврологічного обстеження. Автор виділяє 5 форм ГЦД: треморно-ригідна (34%), треморна (28%), ригідно-аритмогіперкінетична (23%), екстрапірамідна (9%) і в 6% – абдомінальна.

Відзначає, що початок захворювання, в основному, був у молодому віці. Автор засвідчує, що треморно-ригідна форма ГЦД характеризувалась розвитком тремору у верхніх кінцівках і підвищенням їх тону, у деяких хворих була пластична гіпертонія, навіть з розвитком контрактур, у 48,6% хворих спостерігалась гіпомімія і елементи насильницького плачу і сміху, порушення акту ковтання.

У хворих з треморною формою у 72,4% були кільця Кайзер-Флейшера, а м'язовий тонус у 65,5% хворих був навпаки зниженим. У 68,9% хворих було порушення мови, яка мала характер скандованої.

При ригідно-аритмогіперкінетичній формі домінувала м'язова ригідність, бідність рухів, виражені насильницькі нерівномірні гіперкінези, які часто набувають хореоатетоїдний і торсійний характер. Швидко екстрапірамідні гіперкінези поширюються на м'язи обличчя, глотки і мовний акт. У 34,8% хворих був виражений психоорганічний синдром. Автор вказує, що це форма ГЦД була самою тяжкою і прогностично неблагоприємною.

Екстрапірамідно-кіркова форма частіше розвивалась у людей до 40 років. Кіркова патологія проявлялася парезами, епілептичним синдромом. У всіх хворих були екстрапірамідні порушення, а також виражені інтелектуальні порушення.

Абдомінальна форма спостерігалася у молодих людей (в середньому 12,8 разів), у більшості хворих у родичів були симптоми ГЦД і хронічний гепатит. У 33% були кільця Кайзер-Флейшера.

Автор підкреслює, що тільки в комплексі декількох клінічних і біохімічних тестів можна поставити достовірний діагноз.

Розділ викладений високопрофесійно, зауважень не має.

IV розділ присвячено **«Клініко-психологічній характеристиці ГЦД»**.

Автор вказує, що в літературі не має єдиної думки щодо психопатологічної симптоматики у хворих з ГЦД і встановлено порушення мимовільної регуляції, когнітивних функцій, перцептивно-гностичної і емоційної сфери.



У 57,7% пацієнтів було зниження критики, найбільше з треморною формою, порушення продуктивних когнітивних функцій (у 33,3%), інтелектуальних можливостей, порушення пам'яті. Проте, грубих порушень аж до деменції не було. У 75,8% хворих діагностовано різні дефекти мнестичних функцій у вигляді комфабуляцій. У них була виражена втомлюваність, у 78,8% - порушення мислення, виснаженість розумової працездатності, інертність, імпульсивність. Відмічалось домінування дисфункції конструктивного (39,3%), орального (39,3%) і динамічного праксиса, акустичного гнозиса (66,6%). Вони були різними при різних формах ГЦД.

У 78,9% пацієнтів були мовні порушення і інтонації мови, у 75,9% - дефекти функції письма у вигляді зміни його графічного компонента.

У хворих спостерігалися депресивні стани, тривога (66,7%), а у 48,5% - навпаки ейфорія, у 81,8% - емоційна лабільність.

Все вище відзначене приводило до зниження якості життя пацієнтів з ГЦД.

У розділ висвітлює питання **«Структурних змін головного мозку у хворих з гепатоцеребральною дегенерацією за даними МРТ».**

Автором із 32 хворих у 30 (93,75%) виявлено структурні зміни в екстрапірамідній системі: блідий шар (87,5%), скорлупа (65,6%), середній мозок (46,9%), 21,9% - мозочок і мозолисте тіло, у 31,25% - кора великих півкуль. У 25% хворих зареєстровано на МРТ в середньому мозку зміни по типу «морди гігантської панди», що вказувало на тяжке ураження стовбура головного мозку. У 21,9% хворих мозолисте тіло було надто тонке. Автор відмічає, що у 100% хворих з треморно-ригідною формою було ураження блідого шару.

Для екстрапірамідно-кіркової форми захворювання було характерно ураження великих півкуль головного мозку. При черевній формі автор не реєстрував змін зі сторони головного мозку як при других формах, проте домінував атрофічний процес.

Автором встановлено, що чим тяжче протікає клініка ГЦД, тим грубіші зміни зі сторони головного мозку. МРТ дозволило автору підвищити точність діагнозу ГЦД і визначитися з ефективністю лікування хелаторами.

В VI розділі автор описує **«Функціональний стан вегетативної нервової системи і церебральної гемодинаміки у хворих ГЦД»**.

В цій главі дисертант показав, що у хворих ГЦД спостерігаються вегетативні розлади і зниження адаптаційних можливостей, спостерігається виражена ендотеліальна дисфункція у вигляді зниження ендотелійзалежної вазодилатації, зменшення діаметра артерій, еластичності судин, потовщення інтимомедіального комплексу, що вказувало на раннє судинне старіння, яке розвивалося в наслідок токсичного впливу іонів міді і других ендотоксинів. На це вказувало також підвищення в сироватці крові хворих ГЦД фактору некрозу пухлин-альфа.

VII розділ присвячено **«Нейротоксинам і дистрофічним процесам в структурах головного мозку хворих ГЦД»**.

Розділ також написано високопрофесійно. Автор показує, що при ГЦД розвивається порушення екскреції міді із організму і накопичення її надлишку в різних органах, особливо печінці, мозку, нирках.

Так як 90% міді зв'язується з церулоплазміном, то навіть нормальний рівень міді в сироватці крові при зниженні кількості церулоплазміна вказує на збільшення вільної токсичної міді в плазмі крові.

Автором встановлено значне підвищення вільної токсичної міді у хворих ГЦД (від 4,33 до 102,64 мг/дл). В нормі вона була всього у 15% хворих. Автор зареєстрував більш високу тенденцію підвищення вільної токсичної міді у жінок в порівнянні з чоловіками, проте не відмітив залежності її збільшення від форми захворювання ГЦД.

Таким чином, автор підтвердив дані других авторів, що першим патогенетичним фактором розвитку неврологічних порушень при ГЦД є надлишок (підвищення) токсичної міді в організмі.

Дисертант показав наявність у хворих підвищеної кількості аміаку, який також негативно впливає на організм і, в першу чергу, на головний мозок. В нормі концентрація аміаку не перевищує 50 мкмоль/л, а при патології досягає 6000 мкмоль/л. Він накопичується в результаті ураження печінки і її детоксикаційної функції.

З допомогою магнітно-резонансної спектроскопії автор визначає дегенеративні ураження сірої і білої речовини головного мозку. Він визначив показники трьох метаболітів NAA, Cr, Cho.

NAA – нейтральний маркер, що присутній в тілах нейрогенів і аксонів і знижується при дегенеративних процесах і ішемії.

Cho (холін) – маркер клітинних мембран, його рівень підвищується при проліферації клітин і також знижується при дегенерації і некрозі.

Креатин (Cr) – маркер аеробного метаболізму клітин головного мозку і він не залежить від оксигенації і перфузії.

Отримані автором дані засвідчили, що у хворих ГЦД настає зменшення концентрації N-ацетиласпартата, що підвищує наявність нейродегенеративного процесу в базальних гангліях головного мозку у хворих ГЦД. Цей маркер може використовуватись для контролю динаміки під час лікування.

Важливим було дослідження стану трансмітерів у хворих ГЦД. Встановлено, що ГАМК є основним синаптичним нейромедіатором в мозку, але у хворих ГЦД він набагато нижчий ніж в контрольній групі. Разом з тим кількість глутамату підвищена в сироватці крові пацієнтів з емоційною лабільністю і тривогою.

Дисертант дослідив вміст тау-протеїна в сироватці крові хворих ГЦД. Він приймає участь в стабілізації аксональних мікротрубочок і в проведенні потенціалу дії, служить для проведення інформації. Він регулює ріст аксону. Визначається він в нейроглії і других тканих і рідинах. Автором встановлено, що тау-білка у всіх хворих було більше норми. Особливо він збільшується в

плазмі крові зі збільшенням терміну хвороби, проте його значно менше при абдомінальній формі.

Він був також підвищеним при тяжких формах захворювання. Лікування хворих також не показало динаміки тау-білка.

Автор приходить до висновку, що високий рівень тау-протеїна вказує на його гіперагрегацію, що напевно зумовлено вторинним нейродегенеративним процесом у цих хворих і що він може бути раннім біологічним маркером розвитку неврологічних форм захворювання.

Дисертант вивчав вміст хроматину в клітинах букального епітелію у хворих ГЦД і показав, що вміст гетерохроматинових гранул в клітинах букального епітелію достовірно нижче ніж у контролі, що можна було пояснити проліферацією клітин букального епітелію, стимуляцією до росту.

Автор приходить до висновку, що при ГЦД поряд з дегенеративним і дістрофічним процесом в органах-мішенях, в других органах (слизова порожнина рота) під дією міді може йти стимуляція процесу росту букального епітелію.

Тому в різних системах і структурах людини можуть бути неоднакові, як по вираженості, так і направленості патологічні і фізіологічні процеси під дією міді.

VIII розділ присвячено **«Особливостям біоелектричної активності головного мозку у хворих ГЦД»**.

Існує положення, що ЕЕГ є високочутливим маркером і предиктором неврологічного і когнітивного статусу.

Отримані автором дані показали складну картину регіональних і півкульних різниць в структурі і синхронізації біоелектричної активності у хворих ГЦД. ЕЕГ вказують на ознаки полісистемного, багаторівневого ураження функцій головного мозку.

Після проведеного лікування зареєстровано динаміку ЕЕГ, особливо в діапазоні дельта-хвиль. Встановлено (достовірну) кращу динаміку в лівій півкулі.

У ІХ розділі автор дає інформацію про **«Стан печінки і нирок у хворих з неврологічними формами ГЦД»**.

Автор приходить до висновку, що у хворих з ГЦД, з її неврологічними проявами, спостерігаються структурні і функціональні зміни в печінці. Вони проявляються у вигляді хронічного гепатиту (58% хворих), або цирозу печінки (42% хворих). Проте, патологічні процеси в печінці в цей період перебігають з мінімальною вираженістю активності і клінічно малосимптомно, але з значним зниженням компенсаторно-адаптаційних можливостей.

Розміри печінки значно більше збільшені у хворих з печінковою енцефалопатією. Але розміри селезінки достовірно більше збільшені у хворих ГЦД, ніж при енцефалопатії.

У 60% хворих встановлено патологію у нирках зі значним зниженням їх функції, як патогенетичний фактор токсичного впливу надлишкової міді і аміаку.

Х розділ висвітлює **«Патогенетично обумовлене лікування і профілактику прогресування неврологічних проявів при ГЦД»**.

Автор приходить до висновку, що хелатори куприніл і триентин є препаратами вибору при лікуванні неврологічних проявів ГЦД, особливо на початкових стадіях. І починати лікувати купринілом з малих доз і під контролем виділення міді із сечею. На етапі підтримуючої терапії краще застосувати комбіноване лікування невеликими дозами купринілу і солями цинку (цинктерал). При лікуванні купринілом потрібно призначати вітаміни групи В.

Солі цинку можуть застосовуватися в передсимптомній стадії хвороби. В дієті виключати продукти з високим вмістом міді.

Крім того потрібно призначати нейропротектори, гепатопротектори, ентеросорбенти, ангігіпоксанти, метаболіти, вазоактивні і антиоксидатні препарати, препарати, що покращують психоемоційний стан.

Заключення написано в традиційному плані, зауважень не має.

Висновків 16, вони обґрунтовані, дають відповіді на поставлені задачі. Я б їх скоротив до 12 пунктів, за рахунок об'єднання (наприклад, 13-14 пунктів, 6-7). Практичні рекомендації грамотні, дуже необхідні для практичної охорони здоров'я, але їх можна зробити в декількох пунктах для кращого сприйняття.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

В заключенні слід сказати, що тема дисертаційної роботи актуальна, в ній є нові наукові дані з вивчення патогенетичних механізмів виникнення та перебігу ГЦД, у висвітленні судинного фактора, екзо- та ендотоксичних складових захворювання; в уточненні клінічної картини, даних додаткових методів дослідження, особливо МРТ по вивченню структурно-морфологічних змін зі сторони головного мозку (екстрапірамідної системи), УЗДГ-досліджень, які показують раннє старіння судин головного мозку, енцефалопатію з розвитком когнітивних і психопатологічних порушень. Автором доповнено схему лікування цієї грізної патології з включенням хелаторів (купрініл) солей цинку, нейро- та гепатопротекторної терапії, вазоактивних препаратів, дієти, вітамінів групи В.

Заключення і висновки відповідають одержаним результатам, автореферат – відповідає змісту дисертації. В роботі адекватно вказані силки на літературу. В кінці кожного розділу є резюме, досконало і систематизовано, послідовно, без лишніх подробиць викладено зміст кожного розділу.

Заключення. Дисертаційна робота Волошина-Гапонова Івана Костянтиновича «Клініко-патологічні особливості ураження центральної нервової системи у хворих гепатоцеребральною дистрофією» за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби на присвоєння вченого звання доктора медичних наук є повністю закінченою роботою, яка присвячена вирішенню актуальної проблеми в медицині і в неврології, в частності – вивченню та удосконаленню патогенетичних механізмів виникнення та перебігу неврологічних проявів гепатоцеребральної дистрофії, її діагностиці та розробці і доповненню лікування та профілактичним міроприємствам.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п.10 «Положення про порядок присудження наукових ступенів та звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року, які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор Волошин-Гапонов Іван Костянтинович повністю заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю нервові хвороби (14.01.15.).

Офіційний опонент

Зозуля Іван Савович:

д.мед.н., професор

завідувач кафедри медицини невідкладних станів

НМАПО імені П.Л.Шупика

Засл. діяч науки і техніки України

Лауреат Державної премії України в галузі

науки і техніки