

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук Трінуса Костянтина Федоровича на дисертаційну роботу Яворського Вадима Васильовича на тему «ЦЕРЕБРАЛЬНА ГЕМОДИНАМІКА ТА СТАН ПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ГІПЕРТЕНЗИВНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі неврології, пов'язаній із дослідженням особливостей перебігу неврологічних порушень при гіпертензивній енцефалопатії у хворих похилого віку.

Проблема порушень церебральної гемодинаміки, що призводить до мозкових інсультів (МІ), гостро постає в Україні як у медичному, так і в соціальному аспектах, не зважаючи на впровадження у практику сучасних методів терапії. Про це свідчить значна кількість захворювань на гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) (близько 110 тисяч випадків за рік), висока смертність (майже вдвічі більше ніж у країнах Європи), інвалідизація населення, значний відсоток повторних МІ.

В Україні не приділяли уваги стану перфузії головного мозку, ефективності діагностики цереброваскулярних порушень при гіпертензивній енцефалопатії у хворих похилого віку, вивченню особливостей центральної гемодинаміки. Недостатньо визначені клініко-неврологічні особливості розвитку гіпертензивної енцефалопатії, не проводили порівняльної оцінки стану центральної гемодинаміки методом добового моніторингу артеріального тиску з параметрами церебрального кровотоку, визначеними методом транскраніальної доплерографії, не вивчали особливості перфузії мозку при ГЕ у хворих похилого віку шляхом використання методу ОФЕКТ. Не проводили оцінку співвідношення особливостей центральної гемодинаміки та результатів нейровізуалізації мозку для виявлення

характерних для гіпертензивної енцефалопатії змін нервової системи у хворих похилого віку.

Тому можна вважати, що проблема підвищення ефективності діагностики цереброваскулярних порушень при гіпертензивній енцефалопатії у хворих похилого віку шляхом вивчення особливостей церебральної гемодинаміки та стану перфузії головного мозку є актуальною.

Дисертаційна робота Яворського В.В. є самостійною науково-дослідною роботою, що природно витікає з НДР кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, у плануванні та виконанні яких автор брав безпосередню участь: «Діагностика та лікування патології центральної та периферичної нервової системи з використанням методів рефлексотерапії» з 2007-2010 рр., (номер держреєстрації 0105U002320) та «Профілактика, діагностика, комплексне лікування та реабілітація захворювань нервової системи з використанням рефлексотерапії» з 2011-2017 рр., (номер держреєстрації 0111U002808).

Робота має достатній для кандидатської дисертації обсяг, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, розділу з аналізом та обговоренням одержаних результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатку, списку використаних джерел. Дисертаційна робота викладена на 187 сторінках друкованого тексту, містить 37 таблиць і 29 малюнків. Список використаних джерел є достатнім і складається із 173 літературних джерел, із яких 120 – кирилицею та 53 – латиницею. Список літератури включає необхідну кількість сучасних публікацій за останні п'ять років, а огляд літератури доводить актуальність визначеної проблеми.

Огляд літератури викладений на 34 сторінках має 3 підрозділи, що висвітлюють сучасний стан речей в питаннях особливостей мозкового кровообігу та використанню сучасних нейровізуалізаційних методів оцінки

стану мозкового кровообігу при артеріальній гіпертензії. Огляд написаний у відповідності до IX класу МКХ-10 «Хвороби системи кровообігу», зокрема рубриці I60-I69 «Цереброваскулярні захворювання», розглянуто конкретну нозологічну одиницю I67.4 «Гіпертензивна енцефалопатія», містить сучасні наукові дані, результати Кокранівських аналізів та клінічних випробувань, щодо обраної теми дослідження. Це дозволило авторові обґрунтувати поставлену мету дослідження – підвищення ефективності діагностики цереброваскулярних порушень при гіпертензивній енцефалопатії у хворих похилого віку шляхом вивчення особливостей центральної гемодинаміки та стану перфузії головного мозку.

Наступний розділ відображає матеріали та методи дослідження, надано достатній матеріал – результати обстеження 110 хворих із яких 60 пацієнтів похилого віку з ГЕ на тлі АГ (1 група) та 50 хворих середнього віку з ГЕ на тлі АГ (2 група), чітко описані критерії включення та виключення хворих. Автор використав сучасні методи, необхідні для досягнення поставленої мети, серед них клініко-неврологічне обстеження; нейропсихологічне обстеження (Mini-Mental State Examination (MMSE), шкала депресії Бека, шкала Спілбергера); інструментальне обстеження (хронобіологічна структура артеріального тиску (АТ) за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ); електрокардіографія (ЕКГ); ультразвукове дуплексне сканування судин голови та шиї (УЗДС); однофотонна емісійна комп'ютерна томографія головного мозку (ОФЕКТ); лабораторне дослідження (визначення гіполіпідемічного та глікемічного профілю плазми крові); статистичне опрацювання даних. Використання описової, порівняльної, кореляційної статистики, а особливо кількісних та якісних критеріїв достовірності, були достатніми для оцінки матеріалів з погляду доказової медицини.

Клініко-неврологічна характеристика хворих похилого віку на гіпертензивну енцефалопатію відображена автором у третьому розділі. У

ньому проведено аналіз факторів ризику розвитку гіпертензивної енцефалопатії, дана детальна клініко-неврологічна характеристика обстежених хворих похилого віку на гіпертензивну енцефалопатію, стан когнітивної та психоемоційної сфери хворих похилого та середнього віку на гіпертензивну енцефалопатію. У обстежених хворих відзначена При первинному огляді у всіх пацієнтів були присутні скарги різної виразності. У загальній групі обстежених хворих відзначена висока частота надлишкової маси тіла (ІМТ - $30,1 \pm 2,17$ кг/м²) й абдомінального ожиріння у 52 хворих (55,4 %), низький рівень фізичної активності у 96 (87,3 %) хворих. Характерні обтяжена спадковість у 109 (99,1 %) хворих і тютюнопаління у 50 (45,5 %) хворих.

Достовірно ($p < 0,05$) більшою виявлена у хворих 1 групи ніж у хворих 2 групи (100 % та 90 %, відповідно). Високий ПАТ достовірно частіше мали 53 хворих (88,3 %) 1 групи та 38 хворих (76 %) 2 групи ($p < 0,05$). Гіперхолістеринемія достовірно частіше ($p < 0,01$) зустрічалась у хворих 1 групи в 86,7 % та в 62 % у хворих 2 групи. Особливу небезпеку становить розповсюдженість тютюнопаління, яка досягає до 33,3 % серед хворих 1 групи та 24 % серед хворих 2 групи і займає одне з провідних місць в ранзі факторів ризику.

При подальшому обстеженні у хворих реєструвалися в різних сполученнях суб'єктивні прояви захворювання у вигляді головного болю у 59 (98,3 %) хворих. Запаморочення відмічалось у 45 (75 %) хворих, що провокувалось зміною положення у 46 (76,7 %) хворих, супроводжувалося похитуванням при ходьбі та загальною слабкістю у всіх хворих (100 %), шумом у вухах 46 (76,7 %) хворих. Хиткість при ході була виявлена у 56 (93,3 %) хворих, загальна слабкість у 60 (100 %) хворих, порушення сну у 58 (96,7 %) хворих, оніміння кінцівок у 37 (61,7 %) хворих. Шум у голові визначено у 46 (76,7 %) хворих, порушення зору виявлено у 28 (46,7%) хворих та у 81,7 % –миготливі скотоми та фотопсії.

Клінічні дослідження, проведені у хворих 1 групи показали різноманітність суб'єктивної симптоматики. Цефалгічний синдром у картині захворювання був домінуючим у 39 (97,5 %) хворого. Головний біль виникав як первинний прояв підвищеного АТ у 58 (96,7 %) хворих, у 2 (3,3 %) з'являвся на тлі підвищеного АТ через декілька годин від його початку. У 43 хворих (71,7 %) визначалися ранні сенсорні порушення, найчастіше оніміння, парестезії, похолодання, печіння в різних частинах тіла. Психоемоційні порушення представлені астено-депресивним у 11 (18,3 %) хворих, астено-фобічним - у 47 (78,3 %) хворих. У 57 (95 %) хворих характерним був вестибуло-атактичний синдром, синдром пірамідної недостатності був у 49 (81,7 %) хворих. У 42 (70 %) хворих пірамідний, цефалгічний та вестибуло-атактичний синдроми сполучались. Когнітивна збереженість відзначалась у 31 (28,2 %) хворого. При вивченні когнітивної й психоемоційної сфер у хворих на ГЕ були виявлені емоційно-вольові розлади 1 групи в 36,7 % пацієнтів, а в 2 групи – у 30 %. Порушення уваги зареєстровані у хворих похилого та середнього віку на ГЕ з однаковою частотою у 85 % випадків. Преддементні когнітивні розлади за даними MMSE спостерігались у 72 (65,5%) хворих. Деменція легкого ступеню тяжкості виявлена у 7 (6,4 %) хворих. На основі даних цього розділу автор сформулював перший та другий висновки, що зміни нервової системи мали схильність до зростання при розвитку гіпертензивної енцефалопатії у хворих похилого віку.

У четвертому розділі наведена порівняльна характеристика особливостей добового профілю артеріального тиску хворих похилого та середнього віку на тлі артеріальної гіпертензії. В роботі проведено При проведенні аналізу показників добового моніторингу артеріального тиску за добу між 1 групою та групою контролю, встановлено достовірне підвищення максимального значення показників за добу: САТ на 19,5%, ДАТ на 13,4% та Ср.АТ на 15,4%, ПАТ на 20,5%, ЧСС на 9,7% ($p < 0,05$).

При проведенні аналізу показників добового моніторування артеріального тиску за добу між 1 групою та групою контролю, встановлено достовірне підвищення середнього значення показників за добу: САТ на 11,5%, ДАТ на 8,2% та Ср.АТ на 10,4%, ПАТ на 14,6% ($p < 0,05$), та недостовірне підвищення ЧСС на 2,9% ($p > 0,05$). Оцінений рівень показників максимальних та середніх значень АТ за добу за результатами добового моніторування артеріального тиску у хворих 1 групи та контрольної групи.

Автор виявив, що в деяких клінічних ситуаціях, аналіз характеру циркадного ритму за ступенем нічного зниження АТ показав, що у більшості хворих 1 групи превалювало порушення циркадного ритму у 32 хворих (53,3%): недостатнє зниження САТ вночі (non-dipper) у 10 хворих (16,7 %), надмірне зниження САТ вночі (over-dipper) у 8 хворих (13,3%), нічний підйом САТ вночі (night-peaker) спостерігався у 14 хворих (23,3 %), на відміну від контрольної групи, де ступінь нічного зниження САТ ($12,47 \pm 0,45$ мм рт.ст.) і ДАТ ($9,68 \pm 0,77$ мм рт.ст.) був достатнім. Нормальний циркадний ритм (dipper) в 1 групі мали 28 хворих (46,7% %) де САТ вночі знижувався достатньо. Різниця хворих за типом циркадного ритму night-peaker у хворих 1 групи в порівнянні з 2 групою (23,3% та 10%, відповідно) пов'язана з встановленою достовірною різницею показника середнього САТ за ніч (Ф-тест $p = 0,005$, за Т-тест $p = 0,104$), середнього ПАТ за ніч (Ф-тест $p = 5,62E-05$, за Т-тест $p = 0,007$), максимального ПАТ за ніч та показників «навантаження тиском» за ніч індексу площі САТ, вказує на наявність вираженої якісної та кількісної, пов'язаної з цими показниками, різниці за типом циркадного ритму night-peaker в групах та важливість врахування не тільки значення цих показників, а і вікового параметру при розвитку ГЕ на тлі АГ 2 ст.

На основі даних цього розділу автор сформулював п'ятий висновок, що у 80% хворих похилого віку спостерігали підвищений ПАТ за всі періоди доби. Результати описані в даному розділі також частково

використані в формуванні 6 та 7 висновків із погляду порівняння даних, отриманих різними методами.

У п'ятому розділі автор дослідив показники дуплексного сканування екстракраніальних відділів судин голови та шиї та здійснив оцінку перфузії головного мозку хворих на гіпертензивну енцефалопатію похилого та середнього віку. При порівнянні показників індексу резистентності ЗСА, ВСА, ЗовСА та ХА, отримані данні підтверджують інформативність різниці індексу резистентності (RI) у хворих 1 та 2 групи, оскільки відмічається достовірною різниця значень, та встановлена достовірною різниця ЗовСА RI sinister (Ф-тест $p=4,474E-80$, Т-тест $p=0,307$), ВСА RI dexter (Ф-тест $p=0,002$, Т-тест $p=0,007$), ЗовСА RI sinister (Ф-тест $p=0,035$, Т-тест $p=0,0001$), ЗовСА RI dexter (Ф-тест $p=0,001$, Т-тест $p=2,483E-05$), при порівнянні між 1 групою та 2 групою, що вказує на наявність вираженої якісної та кількісної, пов'язаної показниками, різниці в групах та важливість вивчення вікового параметру у хворих похилого та середнього віку при розвитку ГЕ на тлі АГ 2 ст.

Автор провів оцінку перфузії головного мозку методом ОФЕКТ у хворих на гіпертензивну енцефалопатію похилого та середнього віку на тлі артеріальної гіпертензії та проаналізував кореляцію отриманих даних із результатами реєстрації скарг, особливостями добового моніторування артеріального тиску та УЗДГ. Порівняльний аналіз даних, наведених вище свідчить не тільки про більш виражене зниження ОМК у групі хворих похилого віку, наявність істотних відмінностей у співставленні вогнищевих порушень перфузії або її міжпівкульної асиметрії у пацієнтів обох груп. При оцінці даних перфузійної ОФЕКТ було встановлено, що в загальній групі досліджуваних пацієнтів на ГЕ II стадії ОМК становив у правій півкулі $39,0 \pm 3,7$ мл/100 г./хв., у лівій - $38,4 \pm 3,7$ мл/100 г./хв.. У той же час, при роздільному розгляді двох груп, спостерігалася така картина: у пацієнтів першої групи ОМК у правій півкулі становить $37,2 \pm 4,1$ мл/100 г./хв., а в лівій

– $37,0 \pm 3,4$ мл/100г/хв, а другої групи: в правій півкулі $40,3 \pm 3,8$ мл/100 г/хв., а в лівій півкулі – $39,9 \pm 3,5$ мл/100 г/хв. Це свідчило про більш виражене зниження півкульового кровотоку в 1 групі хворих похилого віку, як в порівнянні з контрольною групою, так і з 2 групою пацієнтів. Наявність кросцеребелярного діасхізу, який також є одним із свідчень порушення мозкової перфузії в півкулях великого мозку: в групі хворих середнього віку відзначалося у 10,5 % хворих, у той час як у групі похилого віку у 50 % хворих. При проведенні кореляційного аналізу між показниками ДМАТ, УЗДГ судин голови і шиї та даними ОМК хворих похилого віку був отриманий чіткий від'ємний зв'язок між показниками ПАТ ($54,4 \pm 4,23$ мм рт. ст.) та ОМК обох півкуль ($r = -0,6$; $p < 0,05$), що свідчить про прогресування ГЕ у таких хворих і відносить ПАТ до вагомих факторів ризику розвитку ускладнень ЦВЗ.

Автор зазначив, що у 5 (26,3 %) хворих першої групи у віці $68,8 \pm 1,6$ років діагностовано симетричне зниження мозкової перфузії в передніх відділах головного мозку, так звана «гіпофронтальність», яку автор пов'язав зі зниженням когнітивної активності досліджених пацієнтів похилого віку. Зареєстрований чіткий від'ємний кореляційний зв'язок між показниками ПАТ та рівнем мозкової перфузії у хворих похилого віку, що дало розуміння патогенезу когнітивних порушень таких хворих. З іншого боку цей результат показує високу діагностичну значимість пульсового артеріального тиску. Особливу увагу привертає висока якість ілюстративного матеріалу даного розділу. Результати аналізу даних розділу стали підґрунтям для третього та сьомого висновків дисертаційної роботи.

Підсумковий аналіз та узагальнення результатів дослідження проведено у шостому розділі. Автор зробив сім висновків за результатами досліджень та навів практичні рекомендації. Розроблений підхід до діагностики тяжкості хворих похилого віку з ГЕ. Такий підхід має наукову новизну, що підтверджено наявністю двадцяти публікацій, із яких 8 статей

(5 одноосібних) у профільних наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 – у фаховому виданні, включеному до міжнародних наукометричних баз, 12 тез доповідей у матеріалах конференцій із міжнародною участю. Він впроваджений у лікувальний процес у роботу Київської міської клінічної лікарні №8, КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», в навчальний процес на кафедрі неврології і рафлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Дизайн роботи складений відповідно до вимог ВООЗ. Поставлена мета та задачі чітко аргументовані. Методи відповідають поставленим задачам, матеріал підібрано згідно до дизайну. Основний зміст дисертації дає змогу обґрунтувати висновки. Особливою цінністю роботи вважаю наявність порівняльного аналізу якісних та кількісних критеріїв достовірності, що взагалі рідко зустрічається в літературі. Висновки сформульовано чітко, конкретно відповідно до завдань дослідження. Робота написана на високому науковому, теоретичному та практичному рівнях, викладена грамотною українською мовою.

Автореферат відповідає змістові дисертаційної роботи.

При аналізі роботи виявлені деякі недоліки:

1. Робота має дрібні стилістичні неточності, на які вказано автору під час рецензування.

Питання до дисертанта:

1. Які параметри з Вами виявлених Ви рекомендуєте для обов'язкового використання первинній ланці ?

Принципового значення зауваження не має, а дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки.

Висновок про відповідність дисертації

Дисертаційна робота Яворського Вадима Васильовича на тему «ЦЕРЕБРАЛЬНА ГЕМОДИНАМІКА ТА СТАН ПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ГІПЕРТЕНЗИВНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ХВОРИХ

ПОХИЛОГО ВІКУ» за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є завершеною самостійною науковою роботою, в якій подано аналіз актуальних науково-практичних завдань із ефективності діагностики цереброваскулярних порушень при гіпертензивній енцефалопатії у хворих похилого віку шляхом вивчення особливостей церебральної гемодинаміки та стану перфузії головного мозку. Робота має велике науково-практичне значення, висвітлена у достатній кількості друкованих праць, статтях, на науково-практичних конференціях, впроваджена у лікувальний і педагогічний процес.

Дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі. Наукові результати статистично достовірні, висновки та рекомендації обґрунтовані.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.15 - нервові хвороби і дозволяє вважати, що дисертаційна робота Яворського В.В. «Церебральна гемодинаміка та стан перфузії головного мозку при гіпертензивній енцефалопатії у хворих похилого віку» відповідає вимогам п.11 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» постанови КМУ №567 від 24.07.2013р. а її автор Яворський Вадим Васильович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

**Професор кафедри внутрішніх хвороб
Приватного вищого навчального закладу
«Міжнародна Академія Екології та Медицини»,
д. мед. н.**

К.Ф. Трінус