

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на кандидатську дисертацію  
Поясник Ірини Миронівни на тему:  
«Клініко-діагностичні критерії венозної енцефалопатії та особливості її  
лікування у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень»,  
подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.01  
при Національній медичній академії  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

### **Актуальність теми дисертації.**

Актуальність та соціальне значення проблеми неврологічних ускладнень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) визначаються широкою розповсюдженістю бронхолегеневої патології, високим відсотком інвалідності у хворих цією патологією і економічних витрат при лікуванні, високою смертністю (6 місце серед усіх причин смертей у світі).

Взаємозв'язок і взаємовплив нервової системи та захворювань бронхолегеневої системи в нормі і при патології безсумнівні. ХОЗЛ, змінюючи гемостаз, веде до виникнення функціональної напруги в якості захисної реакції, а в подальшому при прогресуванні захворювання – до ураження нервової системи, створюючи «хибне коло», що негативно впливає на первинну соматичну патологію.

Наукові праці, присвячені ураженню нервової системи при ХОЗЛ поодинокі і давні, в них визначено ураження як центральної так і периферичної, вегетативної нервової системи. Тим не менше, деякі аспекти клінічних проявів саме венозної енцефалопатії (ВЕ), що виникла на тлі ХОЗЛ, вивчені недостатньо: не виявлені особливості когнітивних функцій, а також темпи розвитку когнітивної дисфункції, кількісні закономірності взаємозв'язку ступеня вираження порушень функції зовнішнього дихання, тиску кисню в мозковій тканині, тощо.

Крім того, не з'ясовані кореляційні зв'язки показників вираженості гіпоксії головного мозку і порушень емоційних функцій, їх особливості.

Дотепер не систематизовані наявні клініко-діагностичні критерії досліджуваної дисертантом ВЕ, динаміка виявлення клінічних проявів її за даними суб'єктивних, клінічних даних і параклінічних методів дослідження (нейропсихологічні, ультразвукові, нейровізуалізаційні показники).

Дисертаційна робота Поясник Ірини Миронівни не тільки розширює дані щодо ураження центральної нервової системи (ЦНС), що виникли на фоні ХОЗЛ, дозволяє визначити деякі особливості перебігу ВЕ, але і запропонувати методи лікування ВЕ, виходячи із патогенетичних механізмів формування і її розвитку.

Таким чином, наукова робота Поясник І.М. є доцільною, своєчасною і аргументованою.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційна робота виконана за планом двох науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»: є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії «Хірургічна корекція порушень кровоплину в комплексному лікуванні захворювань магістральних судин» (номер державної реєстрації 0112U001559), а також науково-дослідної роботи кафедри неврології та нейрохірургії «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації 0115U007142).

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

Робота виконана на високому методичному рівні з використанням сучасних нейропсихологічних, ультразвукових, нейровізуалізаційних методів, а саме – застосовано шість шкал для дослідження нейропсихологічного статусу, проаналізовані показники ультразвукової доплерографії (УЗДГ), дані комп'ютерної томографії (КТ), офтальмоскопії з оглядом очного дна, пульсоксиметрії для досягнення мети дослідження.

Завдання роботи є чітко окресленими, виникають з необхідності обґрунтування і застосування індивідуальних схем лікування хворих з ВЕ, виходячи з її патогенезу.

Наукові положення дисертаційної роботи Поясник І.М., висновки, практичні рекомендації базуються на дослідженні великого клінічного матеріалу (165 пацієнтів, з яких дві групи порівняння), що достатньо для отримання вірогідних результатів.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження адекватна меті, завданням дослідження. Цифровий матеріал автором проаналізовано з використанням сучасних підходів системного аналізу – пакет статистичного аналізу Microsoft Excel та Statistica 10.

Поданий у дисертації фактичний матеріал у вигляді таблиць, рисунків з конкретними значеннями отриманих величин також дає можливість критично оцінити достовірність та обґрунтованість результатів дослідження.

**Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладу в наукових працях.**

В дисертаційній роботі, на основі визначення особливостей розвитку, динаміки формування порушень з боку нервової системи в процесі прогресування ВЕ, з урахуванням її перебігу, визначені особливості когнітивних, емоційних розладів при ХОЗЛ, стан артеріальної і головне – венозної ланок кровотоку мозку, сатурації кисню крові, особливості структурних змін головного мозку на різних етапах ХОЗЛ (II-IV ступеня бронхіальної обструкції) і запропонований та застосований індивідуальний комплексний підхід до лікування хворих на ВЕ із застосуванням венотонічного препарату (діосмін) і комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій (кортексин) з доведеним нею високим клінічним ефектом.

За матеріалами дисертації здобувачем опубліковано 10 друкованих робіт, з них 6 наукових статей (4 з них написані одноосібно) в тому числі: 4 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України та включених у міжнародні наукометричні бази, 1 – в іноземному виданні, 3 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Дисертантом отримано 1 Державний Патент

на корисну модель № 82618U «Спосіб лікування венозної енцефалопатії у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень».

Знайомство з переліком та змістом наукових праць здобувача дозволяє зробити висновок, що основний зміст дисертаційної роботи повно відображений у публікаціях автора дисертації, а особистий внесок носить незаперечний характер.

**Важливість результатів дослідження для науки й практики, шляхи їх використання.**

Теоретичне значення роботи полягає в патокінетичному обґрунтуванні виявленої ВЕ на фоні ХОЗЛ – доведено значення розладів гемодинаміки мозку, особливо, переважно венозної ланки, в патогенезі формування ВЕ. Науково-практичне значення отриманих результатів полягає в систематизації комплексу досліджень – клінічних, інструментальних – для визначення формування, наявності і прогресування ВЕ на фоні ХОЗЛ.

Виявлений здобувачем синергізм гемодинамічних порушень (артеріальної та венозної ланок церебрального кровотоку) і гіпоксичних за даними пульсоксиметрії, а також виявлена автором когнітивна дисфункція і стали поштовхом для запропонування комплексного підходу до лікування ВЕ – з додаванням кортексину та діосміну у терапію хворих на ВЕ. Дисертантом доведено, що ефективність запропонованого терапевтичного комплексу лікування, оціненого на підставі динаміки клінічних проявів ВЕ, з урахуванням показників параклінічних методів дослідження, відбувається за рахунок відновлення адаптаційно-компенсаторних можливостей судинного апарату мозку й організму в цілому. Велике практичне значення для лікарів-практиків мають критерії постановки діагнозу ВЕ – як специфічні суб'єктивні прояви підвищення лікворного тиску, клінічні ознаки у вигляді мікровогнищевої розсіяної симптоматики, когнітивних і емоційних розладів, так і конкретні критерії, виявлені за даними ультразвукового дослідження артеріальної та венозної ланок церебральної гемодинаміки, КТ, показників пульсоксиметрії.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в діагностичний процес і лікувальну роботу пульмонологічного та профпатологічного

відділення Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру, неврологічного відділення центральної районної лікарні м. Рогатин. Отримані дані використовуються в педагогічному процесі на профільних кафедрах ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

### **Характеристика дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота Поясник І.М. оформлена згідно вимог ДАКу України, побудована за традиційною схемою, викладена на 150 сторінках комп'ютерного тексту і складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 229 найменувань, з яких 66 – кирилицею, 163 – латиницею. Дисертаційна робота ілюстрована 18 таблицями та 24 рисунками.

У вступі добре обґрунтована актуальність обраної теми, визначена мета, чітко окреслені завдання роботи (їх 6), що повністю розкривають мету дослідження. Об'єкт, предмет дослідження визначені чітко і правильно. Викладено наукову новизну отриманих результатів, їх практичне значення. Є дані щодо впровадження результатів дисертаційного дослідження у лікувально-діагностичний процес, дані про апробацію результатів дисертації і публікації здобувача.

Особистий внесок здобувача визначений чітко. Методичний рівень дисертаційного дослідження високий. Методи дослідження сучасні – дослідження нейропсихологічного статусу проводилося за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу Mini Mental State Examination (MMSE), Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA), батареї тестів на лобну дисфункцію (FAB), таблиці Шульте, шкали самооцінки (Спілбергер Ч.Д., Ханін Ю.Л.), шкала депресії Гамільтона; дослідження церебральної гемодинаміки – методом УЗДГ магістральних судин шиї та голови; структурних змін головного мозку – за допомогою КТ головного мозку; ступеня гіпоксії – за допомогою пульсоксиметрії.

Для статистичної обробки результатів дослідження використовувалися сучасні підходи системного аналізу інформації.

В огляді літератури на тему: «Венозна гемоциркуляція при хронічному обструктивному захворюванні легень», що складається з чотирьох підрозділів:

- 1.1. Поліморбідність та коморбідність у хворих із ХОЗЛ;
- 1.2. Патогенез порушень церебральної венозної ланки кровообігу;
- 1.3. Інструментальна діагностика венозної енцефалопатії;
- 1.4. Лікування венозної енцефалопатії, повністю висвітлена наукова проблема, визначається та обґрунтовується висновок про невирішені питання проблеми ВЕ, що є проявом ускладнення з боку ЦНС при ХОЗЛ, накреслюються конкретні напрямки розв'язання проблеми діагностично-лікувальної тактики, необхідності удосконалення лікування цієї категорії хворих.

Дисертантка виявила себе при аналізі літературних джерел як сформований науковець. Про це свідчить глибинне вивчення різних аспектів сучасної літератури з теми дисертації, визначені мета і поставлені нею завдання наукового дослідження, наступна оцінка матеріалів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» складається з двох підрозділів:

- 2.1. Клінічна характеристика хворих і
- 2.2. Комплекс використаних методик при спостереженні за хворими із венозною енцефалопатією на фоні ХОЗЛ.

Автором обстежено 165 пацієнтів, з яких 120 хворих на ВЕ, що ускладнила ХОЗЛ (II-IV ступені бронхіальної обструкції в стадії клінічної стабілізації, на фоні підтримуючої терапії), всі хворі – в середньому віці.

Контрольних груп – 2 (20 хворих з ознаками ВЕ без ХОЗЛ, в яких діагностована вібраційна хвороба та гіпертонічна хвороба I-II стадії з проявами дисциркуляторної гіпертензивної енцефалопатії I-II стадії і 25 практично здорових пацієнтів (ПЗП) того ж віку без ознак пульмонологічних і неврологічних захворювань).

Методи дослідження та моніторингу процесу відносяться до сучасних – сучасні шкали дослідження нервово-психічного статусу, використовуються

сучасні апарати для оцінки церебральної артеріальної та венозної гемодинаміки – My Lab 30 (Італія), томограф Siemens SOMATOM EMOTION (Німеччина) для КТ дослідження головного мозку, прилад ЮТАСОКСИ (Україна) для пульсоксиметрії. Очне дно хворих досліджено офтальмологом. Шкала Гамільтона оцінена психіатром.

Опис методик дослідження лаконічний, але достатній для розуміння, на їх основі проведений якісний та кількісний аналіз отриманої інформації, зроблені обчислення результатів, підтверджена достовірність отриманих висновків роботи за допомогою адекватних методів статистичного аналізу.

Діагноз ВЕ верифікований дисертантом згідно наказу МОЗ України № 487 від 17.08.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія» та згідно класифікації венозної дисциркуляторної патології головного мозку, яка була запропонована у 1989 р. Бердичевським М.Я.

Групи хворих, що не включались у наукове дослідження дисертанта окреслені чітко.

В розділі 3 «Клініко-патогенетичні особливості перебігу венозної енцефалопатії на фоні хронічного обструктивного захворювання легень» автором в шести підрозділах розглянуті наступні питання:

- 3.1. Особливості клініко-неврологічної симптоматики хворих із венозною енцефалопатією на фоні ХОЗЛ;
- 3.2. Клінічна характеристика когнітивних порушень у хворих із ХОЗЛ;
- 3.3. Стан емоційної сфери у пацієнтів із ХОЗЛ;
- 3.4 Оцінка церебральної гемодинаміки у хворих із ХОЗЛ;
- 3.5. Показники сатурації кисню крові у пацієнтів із різними ступенями ХОЗЛ і
- 3.6. Структурні зміни речовини головного мозку у пацієнтів на фоні ХОЗЛ.

Здобувач, встановивши особливості клініко-неврологічної симптоматики в осіб з ХОЗЛ різних ступенів бронхіальної обструкції (II-IV), висвітлив характерні синдроми ураження ЦНС: ангіодистонічний, мікровогнищевий,

псевдотуморозний, психопатологічний, а також перебіг захворювання, ступені тяжкості ВЕ, фазу захворювання – компенсована (декомпенсована). Довів, що найбільш виражені когнітивні порушення (КП) діагностовано у хворих на ХОЗЛ III-IV ступеня бронхіальної обструкції, які відповідали помірним-початковій стадії деменції і залежали від рівня сатурації крові. Тривожно-депресивні розлади мали місце вже на ранніх стадіях захворювання.

Оцінюючи дані церебральної гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ з початковою стадією ВЕ при II ступені бронхіальної обструкції, здобувач діагностував спочатку компенсаторне підвищення артеріального кровоплину. В подальшому, при розвитку і прогресуванні ВЕ, що мала місце у хворих із ХОЗЛ III-IV ступеня бронхіальної обструкції, приєднання затруднення інтракраніального венозного відтоку з порожнини черепа і дефіцит артеріального притоку, в якості компенсаторної реакції судин мозку (в обох басейнах кровопостачання мозку), і зростання його в глибоких венах головного мозку (за даними дослідження лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) з наступним венозним застоєм при подальшому зниженні сатурації крові, як прояв циркуляторної гіпоксії.

Важливим є висновок дисертанта щодо факторів, при яких розвивається ВЕ, що статистично достовірно здобувачем підтверджено: це – зниження рівня сатурації нижче 83 % ( $p < 0,05$ ), а також підвищення ЛШК в вені Розенталя ( $> 24$  см/с) і в прямому синусі ( $> 39$  см/с). Ці дані мають враховуватися при об'єктивізації показників до широкого застосування лікувально-профілактичних заходів, що направлені на зменшення темпу прогресування ВЕ.

В цьому розділі дисертації чітко прослідкована також динаміка структурних змін головного мозку у хворих ВЕ на тлі ХОЗЛ (при II-IV ступенях бронхіальної обструкції) – а саме: локалізація вогнищ, кількість, розміри їх, що збільшуються з прогресуванням ХОЗЛ, передній лейкоареоз з переважанням внутрішньої атрофії мозку. Визначені кореляційні зв'язки виявлених структурних змін і ЛШК в середній мозковій артерії зі шкалами Спілбергера-Ханіна (ситуаційна тривожність), особистісною тривожністю, даними шкали Гамільтона. Достовірно доведена загроза прогресування



тяжкості перебігу ВЕ, що розвинулась на тлі ХОЗЛ, з розвитком перивентрикулярної локалізації структурних змін головного мозку при зниженні сатурації кисню в крові.

Розділ 4 здобувач присвятив медикаментозній корекції венозної енцефалопатії на фоні ХОЗЛ. Він включає 3 підрозділи:

4.1. Вплив комплексної терапії з використанням венотонічного препарату та комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій на когнітивні функції хворих із ХОЗЛ;

4.2. Динаміка показників емоційної сфери при комплексному лікуванні хворих із ХОЗЛ і

4.3. Корекція патологічних змін венозної ланки у хворих із ХОЗЛ під впливом медикаментозної терапії

Ефективність комплексного лікування хворих з ВЕ з додаванням венотоніка діосміну (детралексу) в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця з 2-го дня стадії клінічної стабілізації та комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій (кортексину) в дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово протягом 10 днів дослідження у 33 із 66 хворих (18 хворих із ХОЗЛ II ступеня бронхіальної обструкції, 28 хворих з ХОЗЛ III ступеня бронхіальної обструкції та 20 хворих із ХОЗЛ IV ступеня бронхіальної обструкції). В групі із 33 пацієнтів, що були рандомізовані методом випадкових чисел (контрольна група) проведе базове лікування ХОЗЛ II-IV ступеня бронхіальної обструкції без застосування кортексину і діосміну, все одно з дворазовим обстеженням за допомогою оцінки скарг, неврологічного статусу, допоміжних методів дослідження через 10 днів і один місяць комплексної терапії. Дисертант довів, що застосування комбінації і додавання цих двох препаратів на фоні комплексної терапії у хворих на ВЕ, що виникла на тлі ХОЗЛ, привела до достовірного покращення стану пацієнтів цієї категорії: зменшення семіотики ураження нервової системи, привело до достовірного покращення когнітивних функцій – відновлення короткотривалої пам'яті, уваги, виконавчих функцій, розумової працездатності ( $p < 0,05$ ), до зменшення помірних депресивних розладів ( $p < 0,05$ ), а також показників церебральної гемодинаміки ( $p < 0,05$ ).

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка уміло аналізує отримані результати, проводить порівняння з даними літератури з даного питання клінічної неврології. Здобувач підводить основу під зроблені висновки, практичні рекомендації, які переконливо аргументовані, логічно впливають із проведеного дослідження. Викладені конкретно, виходять із поставленої мети й завдань дисертаційної роботи.

Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертації.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи не виникло. Робота добре продумана, клінічний матеріал цілісно викладений, проаналізований адекватно, акуратно оформлений. Орфографічних помилок практично немає.

Зауважень щодо суті та оформлення дисертації немає. Можливо більш широко можна було представити опис застосовуваних методик дослідження, а також історичну довідку, послідовність і об'єм визначення неврологічних розладів у хворих з ХОЗЛ, який зроблений в світі, і в Україні до цього часу, враховуючи методологію дослідження автора. Але виявлені недоліки і побажання не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи Поясник І.М. Як офіційний опонент вважаю за доцільне винести для наукової дискусії кілька запитань:

1. Які види гіпоксій Вам відомі? І які спостерігаються у хворих ХОЗЛ, що ускладнилися ураженням ЦНС, – венозною енцефалопатією?
2. Як Вам уявляється механізм дії діосміну і кортексину в комплексному лікуванні хворих на ВЕ на фоні ХОЗЛ?
3. Чи проводився катанамнез хворих на ВЕ? Як довго тримаються результати комплексного лікування з додаванням кортексину і діосміну? Як часто, на Ваш погляд, треба повторювати такі курси лікування, яка їх тривалість?

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Поясник І.М. на тему: «Клініко-діагностичні критерії венозної енцефалопатії та особливості її лікування у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливе науково-практичне завдання, а

саме – удосконалення лікування хворих на ВЕ на фоні ХОЗЛ на основі комплексного дослідження стану церебральної гемодинаміки, когнітивної функції та емоційного статусу шляхом застосування в комплексному лікуванні венотонічного препарату (діосмін) та комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій (кортексин) із обґрунтуванням їх терапевтичної ефективності. Дисертаційна робота має істотне значення для клінічної неврології.

Актуальність теми дисертації, наукова новизна, практичне значення, обсяг проведених досліджень, вірогідність отриманих результатів дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Поясник І.М. відповідає п.11 «Про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого Постановою Кабінетів Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а сам дисертант, як науковець, висококваліфікований лікар-невролог заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

д. мед. н., професор кафедри

медицини невідкладних станів

Національної медичної академії

післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

МОЗ України

/В.І. Боброва/