

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

на дисертацію Копчак Оксани Олегівни на тему

«Когнітивні, психоемоційні та клінічні особливості при судинній патології  
головного мозку і метаболічному синдромі у осіб різного віку»,

подану до спеціалізованої Вченої Ради Д 26.613.01 при національній  
медичній академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом

14.01.15 – нервові хвороби

### **Актуальність теми дисертації**

Актуальність теми дисертаційного дослідження обумовлена насамперед важливістю проблеми когнітивних порушень у сучасній нейрогериатрії, що пов'язано з постарінням населення, постійним зростанням розповсюдженості деменції та її впливом на інвалідизацію населення, а також з труднощами терапевтичної корекції уже наявної когнітивної дисфункції. Тому пріоритет досліджень повинен бути направлений насамперед на виявлення чинників розвитку когнітивних порушень та можливості впливу на них. Сучасні наукові розробки показали, що судинні чинники ризику можуть бути причиною розвитку як судинних когнітивних порушень (КП), так і хвороби Альцгеймера, а корекція судинних чинників ризику може попереджувати або сповільнювати прогресування когнітивних порушень. Більшість судинних чинників ризику входить до складу метаболічного синдрому (МС), який призводить до розвитку кардіо- та цереброваскулярних захворювань, що є провідною причиною інвалідизації та смертності населення, саме тому вивчення МС у аспекті впливу на розвиток когнітивної дисфункції є надзвичайно актуальним.

Отже, робота, яка має за мету удосконалення лікувально-діагностичної тактики при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії та метаболічного синдрому у пацієнтів з когнітивними порушеннями різного ступеня вираженості у віковому аспекті, базуючись на аналізі даних клінічної

картини, нейропсихологічного статусу, біохімічних, гемодинамічних, нейровізуалізаційних показників при початкових, помірних та виражених стадіях когнітивного дефіциту і визначення доцільності застосування глутаматергічної, холінергічної та антидепресивної терапії у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, коморбідною з метаболічним синдромом є актуальною, необхідною та перспективною.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи відділу вікової фізіології і патології нервової системи ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України": № держреєстрації 0113U002115. Автор є відповідальним виконавцем дослідження.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій**

Дисертаційна робота має концепцію, для обґрунтування якої автором розроблений чіткий, логічний дизайн, побудований на основі доказової медицини (матеріал, принцип формування груп порівняння, методи та аналіз результатів дослідження). Автором досліджена репрезентативна виборка досліджуваних (503 хворих віком від 45 до 89 років з ДЕ I, II та III стадії). Згідно з завданнями дослідження хворі були розподілені на дві основні клінічні групи в залежності від наявності МС: з МС (n=305) та без МС (n=198). Крім того, для виявлення впливу вікових аспектів на розвиток КП проведений розподіл основних клінічних груп на 3 вікових підгрупи: 45 – 59 - середній вік, 60 - 74 - похилий вік, 75 - 89 років – старечий вік. Автором проведено лонгітудинальне спостереження за станом когнітивних функцій у пацієнтів з ДЕ та МС (101 хворий) та ДЕ без МС - 29 обстежених. До контрольної групи увійшли практично здорові особи (n=37) відповідного віку, статі та рівня освіти. У процесі дослідження визначена ефективність впливу препаратів глутаматергічної та холінергічної спрямованості на стан КП у пацієнтів досліджуваного контингенту. Для досягнення мети та вирішення

поставлених задач були застосовані адекватні сучасні методи дослідження: загальноклінічне, неврологічне, нейропсихологічне обстеження (шкала Mini Mental State Examination/MMSE; методика заучування 10 слів; тест заучування парних взаємопов'язаних слів -The Paired Associates Learning Test/PALT; таблиці Шульте; тест кольорово-словесної інтерференції -the Stroop Color-Word Interference Test/SCWT; батарея лобної дисфункції; тест малювання годинника; шкала астеничного стану; шкала депресії Гамільтона), лабораторні тести (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідограма, вміст глюкози та інсуліну крові натще з розрахуванням індексу НОМА, визначення рівня лептину, вмісту С-реактивного білку в крові, аналіз крові на гормони щитоподібної залози); інструментальне (МРТ та/або КТ головного мозку, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, електроенцефалографія); статистичні методи.

Це дозволило автору досягти мети дослідження та повністю вирішити поставлені в роботі задачі. Кожне нове положення знайшло логічне, науково доведене обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації. Тому можна вважати результати дисертаційного дослідження обґрунтованими та достовірними.

Автореферат відповідає змісту дисертації та повністю відображає суть роботи.

### **Наукова новизна та теоретична значимість отриманих результатів**

Автором на підставі комплексного аналізу клініко-неврологічних, нейропсихологічних, біохімічних, гемодинамічних, нейровізуалізаційних показників у хворих різного віку, вирішено актуальну науково-медичну проблему визначення характеру нейропсихологічного дефіциту у пацієнтів, які страждають на дисциркуляторну енцефалопатію, коморбідну з МС, при початкових, помірних та виражених стадіях когнітивних порушень, а також науково обґрунтовано та клінічно доведено доцільність використання глутаматергічної та холінергічної терапії для оптимізації лікувальної

тактики, спрямованої на покращення та стабілізацію когнітивної діяльності хворих і поліпшення якості їх життя.

Автором вперше показано, що наявність МС у хворих, що страждають на ДЕ, негативно впливає на когнітивний потенціал пацієнтів та встановлено особливості формування інтелектуально-мнестичних змін у віковому аспекті в залежності від стадії когнітивного дефіциту.

Аналіз даних лонгітудинального дослідження, проведеного автором протягом трьох років, дозволив підтвердити негативну роль метаболічного синдрому у хворих з ДЕ на прогресування КП. Автором доведено, що коморбідність ДЕ і МС призводила до більш виражених змін когнітивного статусу в динаміці, порівняно з пацієнтами без МС.

Встановлено вікові особливості кореляційних взаємовідносин між рівнем АТ та ступенем вираженості КП у пацієнтів при коморбідності ДЕ та МС, а також уточнено деякі патогенетичні механізми розвитку КП при наявності метаболічного синдрому у хворих, що страждали на ДЕ. Вперше у пацієнтів з ДЕ та коморбідністю з МС встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем лептину в крові і станом їх когнітивних функцій в похилому та старечому віці. Автором виявлено біохімічний маркер погіршення когнітивного стану у всіх вікових підгрупах, який полягає у відношенні вмісту лептин/тригліцериди  $> 2,7$ . Встановлено, що наявність МС негативно впливала на процес відновлення когнітивних функцій у пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями. Вперше досліджено та доведено позитивний вплив препаратів глутаматергічної та холінергічної спрямованості на стан когнітивних порушень у пацієнтів при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії та метаболічного синдрому. Вперше визначена можливість корекції помірних КП при тривалому (протягом 6 місяців) застосуванні антагоністу NMDA- рецепторів – мемантину у хворих з ДЕ та МС. Вперше на фоні лікування агомелатином пацієнтів з ДЕ та МС, у яких виявлялися депресивні розлади, виявлено зменшення останніх незалежно від ступеня когнітивного зниження, а у хворих з синдромом

помірних КП, на відміну від пацієнтів з деменцією, встановлено позитивні зміни когнітивного функціонування (зростання показників негайної та відстроченої пам'яті).

Наукову новизну підтверджує розробка автором патенту № 89638 МПК А61В 5/16. Спосіб лікування хворих похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень.

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на численних неврологічних форумах державного та міжнародного рівня: XX зібранні Європейської неврологічної спілки (Німеччина, Берлін, 2010 р.), I Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання кардіоневрології» (Київ, 2011 р.), Міжнародному конгресі, присвяченому судинній деменції (Латвія, Рига, 20-23 жовтня, 2011 рік), XIV Міжнародній конференції «Вікові аспекти неврології» (Судак, 18-20 квітня 2012 р.), XXIII зібранні Європейської неврологічної спілки (Іспанія, Барселона, 8-11 червня, 2013 р.), восьмому Міжнародному конгресі, присвяченому судинній деменції (Греція, Афіни, 2013 р.), XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015 р.), дев'ятому Міжнародному конгресі з судинної деменції (Словенія, Любляна, 2015 р.), науково-освітніх форумах «Академія інсульту» (2013, 2014, 2015 рр.) та багатьох інших, що свідчить про достатнє інформування неврологічної спільноти про результати власних досліджень.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Результати дисертаційного дослідження є підставою для оптимізації ведення хворих, що страждають на дисциркуляторну енцефалопатію, коморбідну з метаболічним синдромом, із урахуванням виявлених змін вже на ранніх стадіях захворювання. Отримані в дисертації дані щодо взаємозв'язку між основними складовими МС та когнітивним станом хворих обґрунтовують можливість використання підвищеного рівня артеріального тиску та глюкози в крові в якості прогностичних чинників когнітивного зниження у пацієнтів середнього та похилого віку. Результати проведеного дослідження щодо взаємозв'язку між рівнем лептину в крові та станом

когнітивних функцій хворих з МС дають підставу рекомендувати використання показників рівня лептину крові та відношення лептин/тригліцериди як чинників для прогнозування наростання КП у пацієнтів з МС. Науково обґрунтована та клінічно доведена ефективність попередників ацетилхоліну (цитиколіну, холіну альфосцерату) та антагоністу NMDA-рецепторів – мемантину у лікуванні КП різного ступеня тяжкості у хворих з судинною патологією головного мозку та МС, а також агомелатину у лікуванні пацієнтів з депресивними розладами та КП на фоні ДЕ у поєднанні з МС. Практична значимість роботи підтверджується широким впровадженням результатів дисертаційного дослідження в клінічну практику ДУ «Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Центрального госпіталю МВС України та педагогічний процес на кафедрі терапії та геріатрії НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедрі неврології №1 НМАПО імені П.Л. Шупика. На підставі отриманих даних автором розроблені практичні рекомендації, в яких представлені діагностична та терапевтична тактика даного контингенту пацієнтів.

### **Повнота викладення результатів роботи в публікаціях**

За матеріалами дисертації опублікована достатня кількість наукових друкованих праць (37), в тому числі 21 стаття в журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 4 статті у провідних закордонних виданнях, 10 тез доповідей; 1 методичні рекомендації. Отриманий 1 деклараційний патент. В опублікованих роботах повністю відображені результати дослідження. Автореферат повністю відповідає дисертації.

### **Загальна характеристика роботи**

Робота має традиційну структуру. Повний обсяг дисертаційної роботи становить 246 сторінок комп'ютерного тексту, з яких основна частина викладена на 239 сторінках, 7 сторінок займають рисунки та таблиці (робота ілюстрована 38 – таблицями та 94 рисунками). Дисертація складається з вступу, огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних

літературних джерел, який містить 411 посилань, з них 119 – кирилицею, 292 – латиною.

У **вступі** автор традиційно розкриває актуальність теми дослідження, формулює мету та завдання, наводить дані про зв'язок роботи з основними планами науково-дослідних робіт планом науково-дослідної роботи відділу вікової фізіології і патології нервової системи ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України": № держреєстрації 0113U002115 .

У вступі також наведені дані щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах та у публікаціях.

У розділі **першому** проведений аналітичний аналіз сучасних вітчизняних та зарубіжних публікацій, що торкаються проблеми когнітивних порушень і їх взаємозв'язку з цереброваскулярною патологією та метаболічним синдромом, на підставі чого визначені невирішені питання клінічного перебігу, механізмів формування та діагностичних і диференційованих підходів до лікування, які лягли в основу формування концепції дослідження.

**Розділ 2** також традиційно представляє контингент обстежених пацієнтів (перший підрозділ) та методи дослідження (другий), аналіз яких показує, що контингент досліджуваних підібраний згідно з поставленими задачами, а методи є адекватними, сучасними, що в цілому забезпечило автору досягнення мети та вирішення завдань дослідження.

У **третьому** розділі автор наводить характеристики інтелектуально-мнестичної діяльності при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії з метаболічним синдромом у пацієнтів різного віку, які дозволяють визначити роль метаболічного синдрому у розвитку когнітивних порушень та достовірний вплив віку на тяжкість когнітивних порушень.

Розділ **четвертий** присвячено дослідженню внеску параметрів метаболічного синдрому у розвиток когнітивних порушень у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією. У першому підрозділі четвертого розділу відображені вікові аспекти зв'язку складових метаболічного

синдрому з когнітивними порушеннями. Важливим є виявлення автором позитивного впливу терапії статинами на стан когнітивних функцій та виявлення підвищеного рівня тригліцеридів у якості прогностичного маркера когнітивного зниження.

У другому підрозділі автором проведений аналіз взаємозв'язку рівня лептину та станом когнітивних функцій, що дозволило виявити ще один маркер прогнозування когнітивного зниження за рівнем лептину.

У **п'ятому** розділі автором визначений характер взаємовідносин між гемодинамічними показниками та когнітивними порушеннями у досліджуваного контингенту хворих. Два підрозділи розділу переконливо показують наростання атеросклеротичних змін у вигляді стенозуючих процесів та товщини комплексу інтима-медіа, а також зниження швидкісних характеристик, що супроводжувалося більш виразним когнітивним дефіцитом. При цьому структурні та швидкісні порушення наростають з віком.

Розділ **шостий** присвячений співвідношенню когнітивних показників та характеру нейровізуалізаційних змін, які частіше виявлялись у хворих з комор бідною патологією по відношенню до обстежених з ДЕ.

У **сьомому** розділі автор наводить результати визначення характеру депресивних розладів та їх ролі в формуванні КП у пацієнтів з ДЕ у поєднанні з метаболічним синдромом у віковому аспекті. Аналізуючи отримані результати, автор робить висновок про необхідність враховувати наявність депресивних розладів у пацієнтів відповідного контингенту, оскільки вони впливають у тому числі і на когнітивні функції, а також на якість життя в цілому.

У **восьмому** розділі автором окремо проаналізовані особливості постінсультних когнітивних порушень у хворих з метаболічним синдромом. Показано, що метаболічний синдром сприяє частішому розвитку постінсультної деменції та гіршому відновленню когнітивних функцій у ранньому відновному періоді.



Розділ **дев'ятий** присвячений можливості корекції когнітивних та психоемоційних порушень у хворих з цереброваскулярною патологією та метаболічним синдромом, що в тому числі визначає практичну значущість дослідження. У першому підрозділі представлено результати вивчення ефективності тривалого застосування мемантину (протягом 3 місяців) у 69 хворих, які страждали на ДЕ та МС. Отримання позитивних результатів відносно динаміки когнітивних порушень у пацієнтів з помірними КП та м'якою деменцією дозволило автору рекомендувати препарат для відповідного контингенту пацієнтів.

У другому підрозділі клінічно доведена ефективність при корекції КП холіна альфосцератом, який автор рекомендує для застосування у хворих з помірними КП на тлі ДЕ, коморбідної з метаболічним синдромом.

У 60 хворих з постінсультними КП (третій підрозділ) доведена ефективність цитіколіну, що також дозволило автору рекомендувати його призначення у пацієнтів з вказаною патологією.

У четвертому підрозділі представлені результати корекції депресивних розладів із використанням агомелатину при наявності КП у досліджуваного контингенту хворих. Автором показано, що препарат виявився ефективним у якості антидепресанта, що поєдналося з позитивним ефектом відносно КП при наявності помірних когнітивних порушень.

Підводячи підсумки у розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження», автор проводить обговорення великої кількості отриманих даних, які показують роль МС та віку у формуванні КП, що відповідно дало можливість зробити висновки відносно діагностичних, профілактичних та лікувальних міроприємств у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, коморбідною з метаболічним синдромом.

Основні результати роботи знайшли відображення в 12 висновках, які логічно витікають з дослідження та є науково обгрунтованими. Аналіз висновків показує, що автор досяг поставленої мети і повністю вирішив

задачі роботи. Список літератури оформлений згідно існуючих бібліографічних правил.

Слід відзначити, що дисертація написана літературною українською мовою, автором продемонстроване вміння глибокого наукового аналізу, клінічного неврологічного мислення та чіткого формулювання положень дисертаційного дослідження, гідне високопрофесійного невролога та зрілого науковця. Ілюстрації чітко відображають результати досліджень та допомагають сприйняттю великої кількості матеріалу.

### **Зауваження та запитання**

Принципових зауважень до роботи немає. Слід вказати на поодинокі технічні помилки, які не знижують загального позитивного враження від дисертаційного дослідження та його науково-практичного значення.

Разом з тим в плані наукової дискусії бажано отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Як на Вашу думку, яка з складових метаболічного синдрому найбільше впливає на розвиток когнітивних дисфункцій?
2. Які з нейротрансмітерних систем приймають найбільшу участь у формуванні когнітивних порушень при ДЕ у поєднанні з метаболічним синдромом?
3. Чи вважаєте Ви за доцільне рекомендувати одночасне призначення мемантину та холінергічних препаратів?

Вказані зауваження не зменшують науково-практичного значення роботи, а питання носять дискусійний характер і свідчать про науковий інтерес та її перспективність.

## **Висновок про відповідність дисертації вимогам Міністерства освіти і науки України**

Дисертаційна робота Копчак Оксани Олегівни на тему «Когнітивні, психоемоційні та клінічні особливості при судинній патології головного мозку і метаболічному синдромі у осіб різного віку», представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.15 – нервові хвороби, виконана на високому методичному рівні, є завершеним науковим дослідженням, в якому вирішена нова наукова проблема, що полягає у визначенні характеру нейропсихологічних порушень при початкових, помірних та виражених стадіях когнітивного дефіциту у пацієнтів, що страждають на дисциркуляторну енцефалопатію, коморбідну з метаболічним синдромом, а також у науковому обґрунтуванні та клінічному доведенні доцільності використання глутаматергічної та холінергічної терапії для оптимізації лікувальної тактики, спрямованої на покращення та стабілізацію когнітивної діяльності хворих та поліпшення якості їх життя.

Робота за своєю актуальністю, концептуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри  
рефлексотерапії ХМАПО,  
доктор медичних наук, професор



Морозова О.Г.