

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Слободін Тетяни Миколаївни

на дисертаційну роботу Копчак Оксани Олегівни

**«Когнітивні, психоемоційні та клінічні особливості при судинній патології
головного мозку і метаболічному синдромі у осіб різного віку», подану на
здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 –
нервові хвороби**

Актуальність теми. Актуальність теми дисертації пов'язана з медико-соціальним значенням важливого напрямку в неврології – удосконалення лікувально-діагностичної тактики ведення хворих різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом з когнітивними порушеннями різного ступеня вираженості, які являються важливим чинником інвалідизації населення похилого і старечого віку внаслідок розвитку деменції.

За кількістю людей старших 65 років Україна випереджає не лише всі інші держави СНД, а й країни Східної Європи загалом і є однією з “найстаріших країн” Європи. Літній вік є значним фактором ризику розвитку когнітивних порушень різного ступеню вираженості. Найчастіше когнітивні порушення виникають на фоні нейродегенеративного процесу, цереброваскулярної патології та їх поєднання. На теперішній час чільне місце в профілактиці когнітивних порушень належить модифікації кардіоваскулярних чинників ризику – таких, як гіпертензія, гіперліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, порушення толерантності до вуглеводів, які відіграють ключову роль в розвитку когнітивного дефіциту і входять до складу метаболічного синдрому. Потребують уточнення патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з цереброваскулярною патологією, зв'язок між метаболічним синдромом, його окремими складовими та когнітивними порушеннями і депресивними розладами у хворих, особливо у віковому аспекті. Сьогодні проблема адекватної та ефективної фармакотерапії когнітивних розладів залишається багато в чому не вирішеною. На сучасному етапі при лікуванні

когнітивних розладів при старінні найбільш визнаним є застосування специфічних засобів холінергічного, глутаматергічного і дофамінергічного типу дії, що продемонстрували свою ефективність як коректори нейротрансмітерного дисбалансу. В той же час, потребує уточнення доцільність застосування холінергічної та глутаматергічної терапії у хворих з когнітивними порушеннями при судинній патології головного мозку та МС, а також питання щодо впливу антидепресивної терапії на когнітивні функції хворих при коморідності дисциркуляторної енцефалопатії та метаболічного синдрому.

Саме тому, все вище перераховане дає підстави вважати, що дисертаційна робота, спрямована на розв'язання цих питань, є актуальною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота О.О. Копчак виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» і є фрагментом науково-дослідної роботи у відділі вікової фізіології і патології нервової системи ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України": № держреєстрації 0113U002115 (дисертант - відповідальний виконавець).

Обґрунтованість наукових досліджень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їхня достовірність.

Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Дисертаційна робота базується на достатній кількості досліджень з використанням комплексу сучасних адекватних методів: клініко-неврологічних, нейропсихологічних (коротка шкала оцінки психічного статусу -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), нейровізуалізаційних (МРТ дослідження), ультразвукових (дуплексне

сканування брахіоцефальних судин), нейрофізіологічних (ЕЕГ), статистичних (сучасні методи параметричної та непараметричної статистики). Достовірність результатів дослідження забезпечена обстеженням достатньої кількості осіб –всього 503 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, з них – 305 з метаболічним синдромом та 198 -без метаболічного синдрому віком від 45 до 89 років. Висновки і практичні рекомендації добре аргументовані, логічно зв'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають меті і поставленим завданням.

Проведено біоетичне дослідження (протокол №17 комісії ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України" від 12 листопада 2013 р.) і отримано дозвіл на виконання даного дисертаційного дослідження.

Результати дисертаційної роботи О.О. Копчак достатньо відображені у наукових друкованих працях за темою дисертації, з яких: 25 наукових статей (15 написані одноосібно) у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, у т.ч. 18 наукометричних, 4 закордонні, 1 деклараційний патент, 10 тез доповідей на конференціях та симпозиумах, 1 методичні рекомендації.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації доповідались на різного рівня вітчизняних та зарубіжних конференціях, конгресах.

Наукова новизна.

В роботі вперше встановлені особливості формування когнітивних змін у віковому аспекті в залежності від тяжкості їх дефіциту та депресивних розладів у хворих при коморбідності цереброваскулярної патології та метаболічного синдрому, базуючись на комплексному аналізі корелятивних взаємовідносин між біохімічними, гемодинамічними, нейровізуалізаційними та когнітивними параметрами.

Вперше встановлені вікові особливості корелятивних взаємовідносин між рівнем АТ та ступенем вираженості КП у пацієнтів при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії та метаболічного синдрому. Вперше вивчені вікові особливості взаємозв'язку лептину з когнітивними порушеннями у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом. Встановлено, що

наявність метаболічного синдрому негативно впливала на процес відновлення когнітивних функцій у пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями.

Удосконалено діагностично-лікувальну тактику при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії з метаболічним синдромом у пацієнтів з когнітивними порушеннями різного ступеня вираженості у віковому аспекті, базуючись на аналізі даних нейропсихологічного статусу, клінічної картини, біохімічних, гемодинамічних, нейровізуалізаційних показників при початкових, помірних та виражених стадіях когнітивного дефіциту і визначено доцільність застосування глутаматергічної, холінергічної та антидепресивної терапії.

Практичне значення отриманих результатів.

Практична цінність проведених досліджень спрямована на підвищення якості діагностики та лікувальної тактики когнітивних порушеннях у пацієнтів різних вікових груп за умови коморбідності цереброваскулярної патології та метаболічного синдрому.

Отримані дисертантом результати роботи дозволили встановити особливості формування когнітивних змін та депресивних розладів в залежності від тяжкості їх дефіциту у хворих різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом, що є надзвичайно важливим для оптимізації ведення таких хворих з урахуванням виявлених змін вже на ранніх стадіях захворювання.

Встановлені в дисертації дані щодо взаємозв'язку між основними складовими метаболічного синдрому та когнітивним станом хворих обґрунтовують можливість врахування наявності підвищеного рівня АТ та глюкози в крові як додаткових 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 метаболічним синдромом обумовлюють доцільність використання показників рівня лептину крові та лептинорезистентності як чинників для прогнозування наростання когнітивних порушень у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Показана доцільність застосування попередників ацетилхоліну та антагоністу NMDA- рецепторів у лікувальній тактиці при когнітивних порушеннях різного

ступеня тяжкості у хворих з судинною патологією головного мозку та метаболічним синдромом.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені 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 ім. П.Л. Шупика, кафедрі неврології №1 НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота Копчак Оксани Олегівни, написана українською мовою, побудована за традиційною схемою, викладена на 246 сторінках комп'ютерного тексту, з яких основна частина викладена на 239 сторінках, 7 сторінок займають рисунки та таблиці. Робота включає вступ, огляд літератури, розділ про матеріали і методи досліджень, 8 розділів з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 38 таблицями та 94 рисунками.

Список використаних джерел містить 411 посилань, з них 119 – кирилицею, 292– латиною. У вступі автором обґрунтовані актуальність теми, мета та її завдання, відмічений зв'язок з науковими програмами.

Мета роботи сформульована чітко, її розкривають 8 завдань, методики обстеження хворих адекватні.

У вступі також викладено наукову новизну роботи, її практичне значення, наведені дані про апробацію результатів дисертації та особистий внесок дисертанта. Всі ці позиції визначені чітко.

Розділ 1. «Огляд літератури» викладено на 39 сторінках, де на сучасному рівні проведено аналіз структури порушення мнестичних функцій при старінні, цереброваскулярних і нейродегенеративних процесах. Особливо слід зазначити, що в огляді дисертант дала аналіз сучасних уявлень про механізми патогенезу, клінічних проявів метаболічного синдрому (ролі хронічного запалення, лептину, депресії). Дисертант провела аналіз досліджень останніх 10 років щодо когнітивних порушень при поєднанні метаболічного синдрому та інсульту. У висновку

літературного огляду окреслені основні напрямки запланованої дисертаційної роботи.

Отже, огляд літератури свідчить про широкий діапазон знань і уміння проводити критичний науковий аналіз. Дисертантом опрацьовано багато літературних джерел, що може свідчити про обізнаність автора станом даної наукової проблеми і дозволило використати цю інформацію при визначенні мети та завдань дослідження.

Розділ закінчується коротким резюме, де підкреслюються основні положення, які потребують подальшої розробки.

Розділ 2. «Контингент обстежених та методи дослідження» (28 сторінок). Дисертаційна робота виконана на основі дослідження - 503 хворих різних вікових груп (середній, похилий і старечий). Чітко представлені демографічна, неврологічна характеристика хворих, фактори ризику. Структуровані типи когнітивних порушень у хворих дисциркуляторною енцефалопатією з метаболічним синдромом і у хворих, які перенесли ішемічний інсульт. У цьому розділі представлені види терапії, яка проведена в рамках дисертаційної роботи. Дана характеристика методів дослідження. Звертає увагу широкий діапазон використаних методів досліджень: клініко-неврологічних, біохімічних (визначення ліпідного обміну, рівня лептину), нейропсихологічних, МРТ, електроенцефалографії, дуплексне сканування судин головного мозку. Обґрунтовано доцільність та інформативність цих методів для досягнення поставленої мети і виконання завдань.

Розділ 3. «Характеристики інтелектуально-мнестичної діяльності при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії та метаболічного синдрому у пацієнтів різного віку». Викладений на 28 сторінках. Включає два підрозділи.

В першому підрозділі представлено як кількісні, так і якісні особливості нейропсихологічних змін у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом. Матеріал викладений науковою мовою з наявністю достатньої кількості таблиць та рисунків. Встановлено взаємозв'язки (за даними кореляційного аналізу) між віком, загальним балом MMSE та окремими показниками мнестичних функцій незалежно від наявності і відсутності

метаболического синдрома. Зроблені лаконічні заключення за результатами дослідження по кожному тесту. Наукову цінність роботи підвищують наведені результати лонгнітудинального спостереження за станом когнітивних функцій у обстежених пацієнтів з ДЕ в залежності від наявності МС.

В другому підрозділі наведені вікові особливості синдрому помірних КП та деменції у хворих при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії та метаболического синдрому.

Розділі 4. «Внесок параметрів метаболического синдрому у розвиток когнітивних порушень у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією» складається з 2-х підрозділів та викладений на 22 сторінках. В розділі викладено віковий аспект зв'язку окремих параметрів метаболического синдрому з когнітивними порушеннями у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією.

В другому підрозділі представлені вікові особливості взаємозв'язку між рівнем лептину та ступенем вираженості когнітивних порушень у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболическим синдромом. Виявлено, що з віком у пацієнтів з метаболическим синдромом посилюється вплив рівня лептину на стан когнітивних функцій. Важливий висновок зроблено дисертантом про доцільність використання рівня лептину для прогнозу порушення когнітивних функцій у пацієнтів з метаболическим синдромом похилого та старечого віку.

Розділ 5. «Визначення характеру кореляційних взаємовідносин між гемодинамічними, показниками та когнітивними порушеннями у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболическим синдромом».

Розділ складається з 2-х підрозділів, викладений на 19 сторінках. У цьому розділі представлена характеристика стану мозкового кровообігу у хворих дисциркуляторною енцефалопатією з та без метаболического синдрому. Показано, що у хворих за умови наявності метаболического синдрому більш виражені гемодинамічні порушення, ніж у хворих без метаболического синдрому. Встановлені вікові особливості структури взаємозв'язку між гемодинамічними показниками і когнітивним станом у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболическим синдромом.

Розділ 6. «Когнітивні показники та характер нейровізуалізаційних змін (за даними МРТ) у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом».

У даному розділі дисертанткою встановлено, що у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією з метаболічним синдромом достовірно частіше, ніж без метаболічного синдрому виявлено німі лакуни в лобній долі головного мозку, лейкоареоз навколо бічних шлуночків, а також ознаки атрофічного процесу у похилому та старечому віці. Крім того, автором зазначено, що у пацієнтів з метаболічним синдромом, у яких на МРТ встановлено лакунарні вогнища в лобній долі, порівняно з хворими без метаболічного синдрому, були достовірно нижчими показники виконавчих функцій (темپ сенсомоторних реакцій, розумова працездатність, переключення уваги, ефективність процесів обробки інформації). У хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом з лейкоареозом довкола тіл бічних шлуночків (за даними МРТ), порівняно з обстеженими без метаболічного синдрому, були достовірно нижчі показники, що характеризують пам'ять та виконавчі функції (темп сенсомоторних реакцій, ефективність процесів обробки інформації, об'єм та темп переключення уваги).

Вищезазначені зміни вказують, на певну роль метаболічного синдрому у розвитку когнітивного дефіциту.

Розділ 7. «Визначення характеру депресивних розладів та когнітивних порушень у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом у віковому аспекті».

Розділ викладено на 11 сторінках. У результаті порівняльного аналізу психоемоційного стану і мнестичних функцій у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією з та без метаболічного синдрому чітко показано, що у пацієнтів з метаболічним синдромом більш виражені мнестичні порушення і вище частота депресивних проявів. Встановлено взаємозв'язок депресивних проявів і когнітивних порушень. З віком наростає тяжкість депресивних проявів тільки у хворих з метаболічним синдромом. Важливим висновком цього розділу є об'єктивізація існуючого положення про зв'язок мнестичних порушень і депресії. Дисертант не

тільки констатувала зв'язок депресивних проявів з метаболічним синдромом, але і оцінила роль кожного компонента метаболічного синдрому у зв'язку з депресивними проявами.

Розділ 8. «Особливості постінсультних когнітивних порушень у хворих із метаболічним синдромом».

Розділ викладено на 11 сторінках. В розділі проведено аналіз стану мнестичних функцій у хворих ішемічним інсультом в анамнезі при наявності метаболічного синдрому в динаміці (через 3 і 6 місяців), дана характеристика динаміки різних показників когнітивних процесів. У хворих з інсультом та метаболічним синдромом через 6 місяців поліпшувалися показники вербальної, семантичної пам'яті, швидкості обробки інформації і уваги. У хворих з інсультом без метаболічного синдрому більш активно відновлювалися мнестичні процеси, особливо, при локалізації ішемічного вогнища в лівій гемісфери. У хворих, які перенесли ішемічний інсульт з та без метаболічного синдрому оцінювалися : рівень освіти, наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, враховувався розмір ішемічного вогнища, вік, що дозволило визначити вплив цих факторів на ступінь когнітивних порушень.

Розділ 9. «Корекція когнітивних та психоемоційних порушень у хворих з цереброваскулярною патологією та метаболічним синдромом».

Розділ викладено на 26 сторінках. У цьому розділі проведено аналіз впливу ряду нейротропних препаратів на відновлення мнестичних функцій. Проведено аналіз впливу мемантину на когнітивні функції у хворих з різним ступенем їх порушень (помірними когнітивними порушеннями і м'якою деменцією) судинного генезу. Для оцінки впливу препарату використаний широкий спектр нейропсихологічних показників, що дозволило визначити деякі механізми дії мемантину. В останні роки для корекції церебральної гемодинаміки у хворих з різними клінічними варіантами судинної патології головного мозку застосовують цитиколін. Показана ефективність препарату для відновлення мови і рухів у хворих з інсультом. Враховуючи когнітивний профіль дії цитиколіну, рекомендовано включення його в комплексну терапію хворих, що перенесли інсульт з метаболічним

синдромом. Дисертантом проведено комплексне вивчення впливу курсового прийому антидепресанту агомелатину на рівень депресії, тривоги і мнестичних функцій у хворих з різним ступенем вираженості депресивних і когнітивних порушень в діапазоні від помірних до деменції. Встановлений позитивний вплив агомелатину на мнестичні функції розширює діапазон застосування цього препарату в нейрогеріатрії.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка уміло і фахово аналізує отримані результати дослідження, логічно підводить підсумок проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи. При цьому автор аналізувала власні дані в порівняльному аспекті із існуючими твердженнями різних дослідників.

Висновки повністю відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло, конкретно. Здобувачем наведені рекомендації щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності.

Наукові положення та висновки дисертації слід вважати достовірними.

В плані дискусії прошу висвітлити наступні запитання:

1. Що спільне між інсуліном та лептином за механізмом дії?
2. З чим пов'язана захисна дія лептину щодо когнітивних функцій у пацієнтів?
3. Чи є щось спільне між лептино- та інсулінорезистентністю щодо дії на когнітивні функції?
4. Чи маєте Ви інформацію, можливо, за даними літератури, щодо ролі мозкового нейротрофічного фактору у профілактиці когнітивних розладів?
5. Що Ви можете сказати про роль поліненасичених жирних кислот у профілактиці когнітивних порушень?
6. Якими патогенетичними механізмами можна пояснити взаємозв'язок між метаболічним синдромом та розвитком депресії?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Копчак Оксани Олегівни «Когнітивні, психоемоційні та клінічні особливості при судинній патології головного мозку і метаболічному синдромі у осіб різного віку» є завершеною науковою роботою, яка містить нове

вирішення актуальної проблеми сучасної неврології щодо вивчення характеру нейропсихологічного дефіциту, клінічної картини, біохімічних, гемодинамічних, нейровізуалізаційних показників при початкових, помірних та виражених стадіях когнітивного дефіциту у хворих різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом, а також визначення доцільності використання глутаматергічної та холінергічної терапії для оптимізації лікувальної тактики, спрямованої на покращення та стабілізацію когнітивної діяльності хворих та поліпшення якості їх життя.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, науково обґрунтованими результатами робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

професор кафедри неврології №1

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П.Л. Шупика,

доктор медичних наук, професор

Т.М. Слободін