

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
Л.Л. Чеботарьової на дисертацію Аліни Вікторівни Демченко «Хронічна  
ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» на здобуття  
наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю  
14.01.15 – нервові хвороби**

Докторська дисертація А.В. Демченко присвячена **актуальній проблемі** неврології – удосконаленню діагностики та лікування хронічної ішемії мозку (ХІМ), яка є найбільш поширеною формою цереброваскулярних захворювань.

Дисертаційна робота А.В. Демченко виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи за темою: «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими та хронічними порушеннями мозкового кровообігу» за № держреєстрації 0113U000798.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностичних заходів при ХІМ шляхом уточнення патогенетичних аспектів, базуючись на комплексному дослідженні клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних і нейровізуалізаційних особливостей, визначення чинників прогресування ХІМ та оптимізація лікувальної тактики.

**Задачі дослідження** відповідають поставленій меті. Окрім клінічних та лабораторних, дисертант виконував і експериментальну задачу – вивчити патобіохімічні зміни ішемічного ураження головного мозку тварин. Досліджував також терапевтичні задачі – доцільність використання нейропротективних препаратів і застосування методу біоадаптивного управління.

**Методи.** В роботі використано надзвичайно широкий діапазон сучасних клінічних, нейропсихологічних, нейровізуалізаційних, нейрофізіологічних, лабораторних, методів, а також експериментальне моделювання ХІМ у білих

щурів. Отримані дисертантом дані опрацьовані з використанням значної кількості статистичних методів адекватно поставленим задачам.

**Наукова новизна** отриманих результатів. Вперше з використанням інтегрального підходу вивчено патогенетичні аспекти ХІМ на основі дослідження клініко-неврологічних, нейропсихологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних особливостей хворих на ХІМ.

Вперше дано комплексну оцінку змінам ендогенної антиоксидантної системи глутатіону та глутатіон-залежних ферментів (ГТ, ГР, ГПО) в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, показників спонтанної та стимульованої окислювальної модифікації білків, біомаркерів (гомоцистеїну, антитіл до NR2-пептиду, білка S100B) у сироватці крові хворих залежно від стадії ДЕ, вираженості когнітивних розладів, стану судинної стінки брахіоцефальних артерій та структурних змін головного мозку.

Вперше показано, що зниження активності ендогенної антиоксидантної системи асоційовано з прогресуванням стадії ДЕ, розвитком та прогресуванням когнітивних розладів.

Поглиблено уявлення про вплив гіпергомоцистеїнемії на стан когнітивних функцій за дослідженням показників когнітивних викликаних потенціалів P300.

Отримано нові дані про чинники прогресування ХІМ; встановлено, що дисбаланс антиоксидантної системи глутатіону (підвищення вмісту відновленого глутатіону у плазмі крові та знаження в гемолізаті еритроцитів) і зниження концентрації стабільних метаболітів NO в плазмі крові, асоційованих з ендотеліальною дисфункцією, є важливою ланкою в прогресуванні ХІМ, а рівень білків S100B у сироватці крові хворих визначено одним з інформативних чинників можливого прогресування ХІМ.

**Практичне значення** отриманих результатів. Вперше представлено системне бачення проблеми ХІМ та обґрунтовано необхідність інтегрального підходу до ранньої діагностики ХІМ, своєчасної корекції виявлених порушень

між показниками системи глутатіону та вираженістю когнітивних розладів, структурними змінами головного мозку, станом судинної стінки брахіоцефальних артерій у хворих на ХІМ.

Визначено необхідність скринінгу параметрів системи ендogenous антиоксидантного захисту для виявлення осіб групи ризику з прогресуванням ХІМ.

Обґрунтовано доцільність використання в клінічній практиці нейрофізіологічного обстеження когнітивних викликаних потенціалів Р300 у хворих на ХІМ для об'єктивізації когнітивних розладів та подальшої оцінки ефективності лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в значній кількості лікувальних та навчальних медичних закладів.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації, сформульовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн, створено банк даних обстежених хворих, проведено клініко-неврологічне, нейропсихологічне та нейрофізіологічне дослідження. Дисертант брала безпосередню участь у проведенні лабораторних та експериментального досліджень. Автором самостійно проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних; сформульовані основні положення та висновки дисертаційної роботи; підготовлені у вигляді статей та опубліковані результати дослідження; написані всі розділи дисертації та автореферат.

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації А.В. Демченко не використовувалися в її докторській дисертації.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи були представлені здобувачем на багатьох зібраннях спеціалістів: науково-практичних конференціях та з'їздах протягом 2010-2016 рр.

Докторська дисертація А.В. Демченко «Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» має типову для медичних дисертацій будову: вступ, огляд літератури, 8 розділів власних досліджень, аналіз та

узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, 4 додатки. Робота викладена на 293 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 107 таблицями (з яких 50 у додатках) та 31 рисунком. Список літературних джерел містить 475 посилань, з яких 274 кирилицею та 201 латиницею.

**Розділ 1 Огляд літератури. Сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування хворих на хронічну ішемію мозку.** Сторінки 19-58.

Аналізуються історія походження терміну «ХІМ», чинники ризику цереброваскулярних захворювань, комплексний підхід до класифікації дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ).

Як важливу складову клініки ХІМ розглянуто когнітивні розлади, обґрунтовано сучасну класифікацію когнітивних розладів, їх значення для якості життя та збереження працездатності хворого. Підкреслено значення ранньої діагностики додементних розладів. Аналізуються тривожно-депресивні розлади, можливості діагностики вегетативних розладів.

Особливу увагу приділено ультразвуковому дослідженню судин голови та шиї, церебральної гемодинаміки, діагностиці судинних розладів з використанням нейровізуалізуючих методів.

Аналізується роль нейропсихологічного тестування когнітивних функцій, нейрофізіологічної діагностики з використанням когнітивних викликаних потенціалів та цифрової ЕЕГ. Визначається, що в інтерпретації кількісної ЕЕГ актуальним є когерентний аналіз.

Переходячи до характеристики молекулярно-біохімічних процесів при ХІМ, автор пише, що в основі ДЕ лежить прогресуюче дифузне ураження головного мозку, яке обумовлене наростаючою гіперперфузією мозкової тканини, розвитком каскаду патобіохімічних реакцій: оксидативного стресу, ексайтотоксичності. Далі аналізуються джерела літератури про оксидативний стрес та нітрозативний стрес, важливу роль системи глутатіону в патогенезі ХІМ, роль гомоцистеїну та гомоцистеїнемії в розвитку атеросклерозу, ураженні

судинної стінки, розвитку протромботичного стану, негативний вплив на когнітивні функції.

Тому завданням роботи дисертанта стало вивчення рівня гомоцистеїну у сироватці крові хворих на ХІМ як біологічного маркеру – залежно від стадії ДЕ, виразності когнітивних розладів та структурних змін головного мозку.

Висвітлено: роль в патогенезі ДЕ ендотеліальної дисфункції, причини її формування, інформацію щодо перекисного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків; ексайтотоксичність як пусковий механізм некротичної та апоптичної смерті нейрону; активація та подальша альтерація NMDA-рецепторів, перспективи методу визначення антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецептора. Розглядається церебральний білок S100B як потенційний предиктор та маркер когнітивних розладів.

Підсумовуючи ці розділи Огляду, дисертант робить висновок, що біохімічні аспекти когнітивної діяльності залишаються актуальними і потребують подальшого вивчення, пошук та виявлення специфічних імунохімічних маркерів когнітивного дефіциту при ХІМ вкрай необхідні для своєчасної адекватної фармакологічної корекції когнітивних розладів, що має медичну і соціальну значимість.

Остання частина Огляду присвячена лікуванню ХІМ, зокрема, нейропротективним препаратам: цитиколіну, тіоцетаму, кортексину; приділено увагу методу біоадаптивного управління.

В цілому, огляд літератури можна оцінити як надзвичайно насичений сучасною інформацією про основні аспекти проблеми ХІМ. Слід віддати належне дисертанту за аналітичний багатоплановий підхід у висвітленні важливіших питань патогенезу, діагностики та лікування ХІМ з обґрунтуванням напрямків дисертаційного дослідження.

**Розділ 2 Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 405 осіб, з них 355 хворих на ХІМ та 50 осіб контрольної групи ( групи порівняння). За клінічною характеристикою до ДЕ I ст. віднесено 115 хворих (32,4 %), II ст. – 158 (44,5 %), III ст. – 82 (23,1 %). За нейровізуалізаційними даними структурні зміни

головного мозку, які прийнято вважати ознаками ХІМ (ДЕ), виявлено у 81,7 % хворих. Детально досліджено неврологічну симптоматику і проаналізовано її особливості у хворих на ДЕ I ст., II та III ст., висвітлено частоту реєстрації розсіяної неврологічної симптоматики, синдромів: тривожного, тривожно-депресивного, астено-депресивного, астенічного, легких когнітивних та помірних когнітивних розладів. У хворих на ДЕ III ст. як наслідок інфаркту мозку давністю від 1 до 5 років в басейнах лівої чи правої внутрішньої сонної артерії, вертебрально-базиллярному басейні були верифіковані синдроми: пірамідний, вестибуло-атактичний, аміостатичний, тривожний, тривожно-депресивний, астено-депресивний, легких когнітивних та помірних когнітивних розладів.

У **Розділі 3** «Нейропсихологічна характеристика хворих на ХІМ» визначено, що в структурі когнітивного дефіциту переважали порушення оптико-просторових функцій за відсутності труднощів з орієнтуванням на місцевості, зниження активної уваги, швидкості мовлення, пізнавальної діяльності та прийняття рішень, модально-неспецифічні порушення пам'яті, які поєднувались переважно з тривожно-депресивними розладами. Автором встановлено зворотний кореляційний зв'язок між стадією ДЕ та загальним балом за шкалами MMSE, MoCA, БТЛД. Залежно від структурних змін головного мозку (за даними МРТ та КТ) встановлено вірогідну різницю в загальному балі скринінгових шкал MoCA та БТЛД.

Рівень тривожності за шкалою Спілберга-Ханіна у пацієнтів з різним стадіями ДЕ не відрізнявся. Проте, за шкалою Бека у пацієнтів з III ст. ДЕ рівень депресії та її питома вага істотно переважали.

Цікаво, що у 9,9 % хворих на ХІМ, які скаржилися на зниження пам'яті та уваги, не виявлено підтвердження цьому за даними нейропсихологічного тестування.

У **Розділі 4** «Нейрофізіологічна характеристика хворих на ХІМ» висвітлені особливості біоелектричної активності головного мозку. Виходячи з можливості «об'єктивізувати механізми функціональної компенсації та

адаптації в ішемізованому мозку» завдяки методу кількісної ЕЕГ, автором застосовано спектральний аналіз спонтанної біоелектричної активності мозку, встановлено вірогідне збільшення абсолютної потужності повільно-хвильової активності дельта-діапазону на 23,7 % та тета-діапазону на 32,7 % в правій півкулі та низку змін в бета-піддіапазонах. Зроблено висновок про зниження активності таламо-кортикальних синхронізуючих систем та підсилення активуючого впливу мезенцефальної ретикулярної формації.

Виявлено певні особливості ЕЕГ залежно від стадії ДЕ, а саме: вірогідно вищу відносну спектральну потужність бета1-піддіапазону при ДЕ II ст., зменшення негативного лобово-потиличного градієнту ритмів альфа-діапазону, внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів дельта-діапазону, внутрішньопівкульної когерентності ритмів тета-діапазону та інші зміни, що дозволило автору зробити висновок: виявлені зміни відображали підсилення висхідних активуючих впливів з боку неспецифічних структур головного мозку на кору при ДЕ II ст.

У хворих з ДЕ III ст. встановлено дифузне поглиблення порушень внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів дельта-, тета і альфа-діапазонів з приєднанням порушень міжпівкульної когерентності ритмів бета1-піддіапазону при прогресуванні стадії ДЕ, що свідчило, на думку автора, про порушення зв'язку між віддаленими зонами кори (інтегративної діяльності головного мозку) внаслідок дифузного ураження головного мозку у хворих на ДЕ III ст.

Результати дослідження когнітивних викликаних потенціалів. При прогресуванні когнітивних розладів та стадії ДЕ встановлено вірогідне подовження латентного періоду N2 та P300 когнітивного викликаного потенціалу та виявлено зворотний кореляційний зв'язок між загальним балом за шкалою MoCA та латентним періодом N2 та P300 когнітивного викликаного потенціалу. Вірогідний зв'язок подовження тривалості латентного періоду N2 та P300, амплітуди N2/P300 виявлено у пацієнтів із структурними змінами головного мозку.

Результати дослідження шкірних вегетативних потенціалів. За схемою Вейна у 78,9 % досліджених хворих виявлено ознаки вегетативної дисфункції, яка проявлялась, насамперед, змінами у серцево-судинній системі. У хворих на ДЕ II та III ст. загальний бал за схемою Вейна був вище, ніж у хворих на ДЕ II ст. У 41,4 % відмічено пароксизмальний перебіг синдрому вегетативної дисфункції з панічними атаками.

За результатами дослідження викликаних шкірних вегетативних потенціалів симпатикотонічну спрямованість діагностовано у 52,7 % хворих на ХІМ, парасимпатикотонічну – у 43,7 %. Дисбаланс вегетативного реагування з превалюванням парасимпатикотонії у хворих на ДЕ I ст. та симпатикотонії у хворих на ДЕ III ст. автор пов'язує з порушенням адаптаційних механізмів, які регулюються лімбіко-ретикулярним комплексом; при прогресуванні ХІМ порушення взаємодії ерготропних та трофотропних механізмів, з виснаженням останніх, призводить до стійкої переваги симпатикотонічної направленості вегетативного тону.

У **Розділі 5** «Характеристика стану судинної стінки та церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ» наведено дані про те, що у 27,6 % хворих візуалізовано потовщення комплексу інтима-медіа понад 0,09 см у загальній сонній артерії. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між товщиною комплексу інтима-медіа брахіоцефальних артерій (БЦА) та стадією ДЕ, прямий кореляційний зв'язок між наявністю атеросклеротичних бляшок у БЦА та стадією ДЕ, стенозуюче ураження сонних артерій діагностовано у 104 (29,3 %) хворих на ХІМ. Дисертантом на основі власних досліджень доведено, що відносно гірший стан когнітивних функцій у хворих на ХІМ асоціюється із структурними змінами судинної стінки БЦА.

Аналіз результатів дослідження швидкісних параметрів церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ свідчив про негативний вплив зниження швидкості кровоплину на поглиблення когнітивного дефіциту.

У **Розділі 6** «Особливості стану системи глутатіону, активності антиоксидантних ферментів, показників окислювальної модифікації білків і



біомаркерів у крові у хворих на ХІМ» зазначено, що автором встановлено зниження активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіону в міру прогресування стадії ДЕ.

Гіпергомоцистеїнемія супроводжувала прояви оксидативного стресу та мала прооксидантну активність, про що свідчили зворотні кореляційні зв'язки між рівнем гомоцистеїну та вмістом відновленого глутатіону, активністю глутатіонпероксидази в гемолізаті еритроцитів, а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та вмістом відновленого глутатіону та SH-груп тіолів у плазмі крові. Клінічна інтерпретація дисертанта з приводу цих фактів полягала у тому, що гіпергомоцистеїнемія у хворих на ХІМ асоціюється із погіршенням стану когнітивних функцій.

**Розділ 7**, присвячений кореляційним взаємовідносинам молекулярно-біохімічних показників з клініко-нейропсихологічними, гемодинамічними та нейрофізіологічними змінами у хворих на ХІМ, на нашу думку, є наріжним каменем дисертації. В цьому розділі та в **«Аналізі та узагальненні результатів дослідження»** підсумовано, що шляхом вивчення молекулярно-біохімічних показників автор дисертації спромігся уточнити концепцію патогенезу та прогресування ХІМ, основою якої визначено зниження активності антиоксидантної системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів на тлі дисфункції ендотелію, що асоційовано із структурними змінами головного мозку. Інформативними параметрами для оцінки ризику прогресування ХІМ є: рівень білка S100B у сироватці крові ( $AUC = 0,85$ ,  $p < 0,05$ ) та критерій, обчислений за формулою, яка одночасно враховує рівень відновленого глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів і вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові ( $AUC = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ).

Представлено велику цікаву схему під назвою «Концепція патогенезу ХІМ», яка починається з блоку «Судинні чинники ризику ХІМ», через низку патобіохімічних блоків та гемоциркулярних порушень на виході автор поставив «Структурні зміни головного мозку» та «Клінічні прояви ХІМ»: Неврологічні

синдроми, Психоемційні порушення, Когнітивні порушення, Вегетативні порушення.

**Розділ 8** Експериментальне вивчення. Експериментальна модель ХІМ у білих щурів виявила розвиток оксидативного та нітрозативного стресів в корі головного мозку піддослідних тварин, що підтверджувалося достовірним зниженням активності антиоксидантних ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи, достовірним збільшенням нитротирозину в корі мозку, порівняно із показниками в групі псевдо-оперованих тварин.

В **Розділ 9** обґрунтовується клініко-фармакологічний підхід до диференційованого призначення нейропротективних препаратів: цитиколіну, тіоцетаму, кортексину на основі вивчення впливу кожного з препаратів на стан антиоксидантної системи організму, когнітивні функції та біоелектричну активність головного мозку. Показано ефективність та доцільність використання методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ.

**ВИСНОВКИ.** У 13 висновках повністю відображені отримані автором результати. Інформативність та конкретний зміст сформульованих положень у нас не викликають серйозних зауважень, хоча не важко зрозуміти, який тетанічний труд приклав автор, щоб підсумувати таку величезну кількість клінічних, лабораторних, інструментальних даних.

**Практичні рекомендації.** Витікають з отриманих наукових результатів автора і вже пройшли достатню клінічну апробацію. Найбільш важливі для клінічної практики, на наш погляд, 3-я, 4-а та 6-а з приводу виявлення осіб групи ризику, планового курсу нейропротекторів, використання методу біоадаптивного управління.

У СПИСКУ використаних джерел, який містить 475 найменувань (274 кирилицею та 201 латинецею), представлені переважно джерела останніх років.

**Публікації.** Кількість та обсяг опублікованих праць дисертанта відповідають чинним вимогам ДАК МОН України. За темою дисертації опубліковано 55 наукових друкованих праць, з них 25 статей в наукових

фахових виданнях, рекомендованих ДАК, з них 6 – в іноземних виданнях (1 оглядова), 12 статей одноосібних; 25 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів; 1 підрозділ у колективній монографії; 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист, отримано 2 патенти на корисну модель.

Дисертація А. В. Демченко відповідає зазначеній спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби та профілю Спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01.

В **Авторефераті** дисертації та опублікованих наукових працях усі наукові результати, положення, висновки і рекомендації автора відображені повністю. Текст автореферату і дисертації ідентичний. Хотілося б почути у дискусії відповіді дисертанта на декілька питань. Дисертація А. В. Демченко, в цілому, містить відповіді на ці питання, проте, нам здається доцільним підвести такий підсумок.

Питання для дискусії на захисті.

1.3 чим можна пов'язати більшу частоту депресивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію III ст. у досліджених Вами хворих? Чи доцільно категорично співвідносити виразність тривожно-депресивного синдрому та тяжкість ДЕ I, II чи III ст., адже відомо, що при значних когнітивних розладах на тлі церебрального атеросклерозу тривога та депресія часто знижуються.

2. Як Ви можете пояснити переважання симпатикотонії у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію III стадії (76,9 %) на відміну від частоти 57,9 % парасимпатикотонії при I ст. ДЕ, 52,2 % парасимпатикотонії при II ст. ДЕ? Можливо індивідуальні особливості вегетативної нервової системи – це значно ширше і більш багатопланове явище, ніж реакція на гіпоксію мозку? індивідуальні властивості, а не нозологічні особливості?

3. Хотілося б почути Ваше ставлення до питання доцільності антихолестеринової дієти та антихолестеринової терапії, враховуючи вже поширені уявлення, що розлади з утворенням гомоцистеїну і його дією на судинну стінку спричиняють осідання холестерину в ендотелії судин. Тобто

виходить, що не холестерин – основний ворог і підступна причина атеросклерозу?

Зроблені зауваження не впливають на позитивний висновок щодо докторської дисертації А.В. Демченко і, в цілому; не знижують високої позитивної оцінки цієї роботи.

### **Висновок.**

Дисертація А.В. Демченко «Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати, що в сукупності є значним досягненням для розвитку важливого напрямку неврології – діагностики та лікування цереброваскулярних захворювань. Дисертантом удосконалено діагностику хронічної ішемії головного мозку шляхом поглиблення уявлень щодо молекулярно-біохімічних аспектів прогресування цієї патології та оптимізації комплексу діагностичних заходів з використанням нейропсихологічних, нейровізуалізаційних, нейрофізіологічних та біохімічних методів; а також підвищено ефективність комплексної терапії завдяки обґрунтуванню диференційованого вибору нейропротективних препаратів та методу біоадаптивного управління.

За актуальністю теми, обсягом клінічного матеріалу, використаними сучасними клінічними, лабораторними та інструментальними методами дослідження, глибиною статистичного опрацювання даних, обґрунтованістю наукових положень, висновків та рекомендацій, теоретичним та практичним значенням для неврології дисертаційна робота А. В. Демченко «Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби відповідає усім вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою №567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, а

Її автор Демченко Аліна Вікторівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Начальник відділу нейрофізіології ДУ «Інститут нейрохірургії  
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», доктор медичних  
наук (14.01.05; 14.01.15), професор (14.01.15)

Л.Л. Чеботарьова