

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук Кузнєцова В.В.
на дисертаційну роботу Микитей Оксани Миколаївни на тему:
«Прогностичність значущість факторів ризику та клініко - інструментальних
показників у хворого з повторним ішемічним інсультом»
подану у спеціалізовану вчену раду Д 26.613.01 при
Національній медичній академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми дисертації

Проблема інсульту надзвичайно актуальна в медико-соціальному аспекті. В Україні як у багатьох державах колишнього Союзу, так і в окремих Європейських країнах відзначається невпинне зростання захворюваності інсультом. Питання профілактики, розробка ефективних методів терапії та реабілітації хворих на інсульт є пріоритетним науково-практичним напрямком роботи багатьох неврологічних шкіл. У проблемі інсульту важливою ланкою є питання вторинної профілактики інсульту. Повторні інсульти протягом першого року виникають у 30% хворих, що перенесли первинний інсульт. Ймовірність летального результату і глибока інвалідизація при повторному інсульті значно вища, деменція формується майже у 15-20% хворих. Все це визначає необхідність інтенсифікації та вдосконалення системи вторинної профілактики та виділення інформативних клініко-неврологічних та інструментальних критеріїв ризику повторних інсультів. Однак цей напрям в неврології представлено фрагментарно і до сьогодні немає системного підходу. У зв'язку з цим тема дисертаційної роботи Микитей О.М. «Прогностичність значущість факторів ризику та клініко - інструментальних показників у хворого з повторним ішемічним інсультом» актуальна та має практичне значення.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Наукові положення, висновки і рекомендації, представлені в дисертаційній роботі, систематизовані і базуються на результатах комплексного обстеження 124 хворих, з них 94 хворих на ішемічний інсульт у гострому періоді і 30 хворих на гіпертензивну енцефалопатію (контрольна група). Використані клініко-неврологічні, нейропсихологічні методи (скринінгова шкала когнітивного статусу MMSE, шкала депресії Бека, Спілберга, тест Струна) та проведені інструментальні дослідження (добовий моніторинг АТ, ультразвукове дуплексне сканування судин голови, нейровізуалізація (КТ та МРТ головного мозку)).

Дисертаційна робота Микитей О.Н. є багатогранною науковою роботою, виконаною на сучасному методичному рівні і достатньому об'ємі клінічного спостереження.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.

Основні теоретичні положення, практичні рекомендації та висновки у достатній мірі відображені в 13 наукових друкованих працях, з яких 8 статей надруковані у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України.

Важливість результатів дослідження для науки та практики

Теоретичне значення дослідження

Вперше представлена порівняльна динаміка клініко-неврологічних показників з особливостями типів добового моніторингу АТ, станом центральної та церебральної гемодинаміки у хворих з первинними та повторними ішемічними інсультами. На підставі результатів мультимодального обстеження хворих інсультом представлені особливості формування і динаміки неврологічного дефіциту при повторних інсультах.

Підтверджено високу інформативність ДМАТ і показників САТ і ДАТ у хворих інсультом для визначення прогнозу клінічного перебігу інсульту.

Виділено типи порушень циркадного ритму АТ (night-peaker, non-dipper), що визначають ризик розвитку повторних інсультів.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок показника індексу часу САТ із ступенем тяжкості неврологічного дефіциту за шкалою Бартела, Ренкіна і негативні впливи підвищеного індексу часу САТ на наслідки та прогресування ішемічного інсульту. Встановлено взаємозв'язок між варіабельністю АТ і ступенем тяжкості за шкалою NIHSS.

Вперше представлена структура взаємозв'язків показників добового моніторингу АТ з нейропсихологічними характеристиками у хворих з повторним ішемічним інсультом (на основі кореляційного аналізу).

На підставі результатів поєданого аналізу церебральної, системної гемодинаміки, морфо-функціонального стану мозку і типів циркадного АТ у хворих з первинним і повторним інсультом представлені деякі механізми, що визначають ступінь ризику повторних інсультів.

Практичне значення

Показана динаміка неврологічного дефіциту у хворих на інсульт з урахуванням серцево-судинної коморбідності. Встановлено, що підвищення САТ сприяє збільшенню ступеня функціональних порушень (за шкалою Ренкіна) і зниження рівня повсякденної активності (шкала Бартела). У структурі коморбідності у хворих на інсульт та ФП характерним є значний негативний вплив на перебіг і прогноз ішемічного інсульту. У хворих з інсультом і ФП в 2 рази гірше функціональне відновлення, ніж у хворих без ФП. Виділено нові особливості факторів ризику розвитку повторних інсультів. У чоловіків це множинні стенози одного басейну, вік, наявність ФП, підвищена маса тіла, рівень освіти і сімейний стан (неодружені). У жінок до факторів ризику відносяться

множинні стенози в двох і більше судинах, вік (старше 65 років), індекс Кетле (> 29), наявність АГ, остеохондроз шийного відділу хребта, рівень освіти, сімейний стан (незаміжні).

Встановлено прогностичне значення показників добового моніторингу АТ, добових показників САТ, ПАТ, ЧСС за день, показників ПАТ і ЧСС за ніч, які впливають на розвиток повторних інсультів. У хворих з повторним інсультом ступінь тяжкості неврологічної симптоматики (за шкалою NIHSS) на 10 день значно вищий у хворих з циркадним ритмом АТ night-peakers, що слід враховувати при розробці тактики лікування. Частота повторних інсультів в ВББ вища, ніж в каротидному басейні.

Встановлено структурний взаємозв'язок між нейровізуалізаційними і клініко-неврологічними показниками у хворих з первинними та повторними інсультами. Відзначено наявність прямої залежності між розмірами ішемічного вогнища і ступенем тяжкості неврологічного дефіциту в перші дні інсульту, а на 10 день інсульту ця залежність посилюється.

Характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Микитей О.Н. оформлена згідно вимог ВАК України, побудована по традиційній схемі, викладена на 175 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел (в кількості 163 джерела).

У вступі змістовно і логічно обґрунтована актуальність і практична значимість представленої теми, ціль і задачі роботи.

Ціль роботи: удосконалити діагностичний підхід та підвищити ефективність прогнозу розвитку у хворих повторного ішемічного інсульту на основі факторів ризику та динаміки неврологічного дефіциту з урахуванням клініко-інструментальних показників.

Сформульовано 5 завдань для вирішення поставленої цілі. У вступі викладена новизна роботи, її теоретичне та практичне значення.

Розділ 1. Огляд літератури.

В цьому розділі проаналізовано дані про фактори ризику розвитку інсульту та ролі судинної коморбідності. Слід відмітити, що дисертант проводить в значному ступені аналіз факторів ризику з позиції даних зарубіжних і вітчизняних лонгітудинальних досліджень, а також аналізує 25 річний досвід Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска про роль фібриляції передсердь та атеросклерозу в формуванні повторних ішемічних інсультів, а також патогенетичний вклад судинної коморбідності як фактору ризику і смерті від інсульту. Всебічно розглянута роль АГ, цукрового діабету в системі коморбідності та ризику інсульту. Дисертант обґрунтовує важливість та інформативність поєднаного вивчення стану церебральної, системної гемодинаміки та морфо-функціонального стану мозку у хворих, що перенесли інсульт, для визначення

ступеню та факторів ризику повторних інсультів. В огляді відмічається про недостатність цієї ланки в проблемі розробки вторинної профілактики інсульту та необхідність систематизації стратегії в цьому напрямку. Таким чином, в розділі огляд літератури викристалізовується актуальність запланованої дисертантом роботи.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.

Для вирішення поставленої в роботі цілі: підвищити ефективність прогнозу розвитку повторних інсультів, комплексно обстежено 94 хворих з ішемічним інсультом та 30 хворих контрольної групи з гіпертонічною енцефалопатією. Комплексне обстеження передбачало аналіз загальноклінічного та неврологічного статусів, показники психо-емоційної, когнітивної сфери, добовий моніторинг АТ; визначався стан мозкового кровообігу за допомогою ультразвукового дуплексного сканування судин голови та шиї, вивчався характер морфологічних змін головного мозку методами нейровізуалізації (МРТ, КТ).

Результати обстеження оброблялись за допомогою пакету програми «Statistica».

Розділ 3. Клініко-неврологічна характеристика обстежених хворих на повторний ішемічний інсульт.

Розділ складається з 6 підрозділів. Відомо, що чіткість формування груп для обстеження визначає адекватність отриманих результатів.

Підрозділ 3.1. В цьому розділі педантично аналізуються екзогенні та ендогенні фактори ризику у хворих з повторним ішемічним інсультом. Встановлено, що повторні ішемічні інсульти переважно виникають в тому ж басейні, що первинні, особливо це характерно для інсультів у ВББ.

В цьому розділі у хворих інсультом представлена детальна характеристика клініко-неврологічної динаміки (10 днів) по даним шкал Ренкіна, Глазго, Бартела, NIHSS.

Підрозділ 3.2. Клініко-неврологічна характеристика хворих з первинним інсультом.

В цьому підрозділі по тій же клініко-неврологічній та інструментальній схемах, як і у хворих з повторним інсультом, проведено обстеження пацієнтів з первинним інсультом. Ця ідентичність обстеження дає можливість для проведення додаткового порівняльного аналізу, результати якого представлені в *підрозділі 3.3.*

У цьому розділі показано, що у хворих з повторним інсультом більше факторів ризику, множинних стенозів тощо. Виділені значимі фактори ризику повторних інсультів у чоловіків та жінок. Відмічена значна роль сімейного статусу, рівня освіти для прогнозу розвитку та перебігу інсульту. Вельми детально описана неврологічна симптоматика в обох групах хворих протягом 10 днів, представлена динаміка неврологічного дефіциту та функціональних порушень по шкалам Ренкіна, Бартела.

Підрозділ 3.4. На основі результатів нейропсихологічних досліджень (ефект Струпа, MMSE) аргументоване положення про високу частоту депресій та когнітивних порушень, особливо у хворих з повторним інсультом.

Підрозділ 3.5. Аналіз факторів ризику у хворих з первинним та повторним інсультом. Відомо, що АГ важливий фактор ризику інсультів, але відмінністю цієї роботи є те, що розглянута динаміка формування різних ступенів АГ у хворих інсультом. Відмічені деякі вікові особливості психоемоційних факторів ризику: у чоловіків найбільш вразливий вік до 55 років, у жінок – більше 60 років.

Підрозділ 3.6. В цьому підрозділі обговорюється питання про коморбідності у хворих з первинним та повторним інсультом. Найбільш частими поєднаннями (75%) у хворих з повторним інсультом є АГ, стенокардія, ІХС, при первинному інсульті це поєднання відмічається у 48%. На власних клінічних матеріалах розглянута роль фібриляції передсердь та визначена необхідність своєчасної її терапії в гострий період інсульту. Дисертант розробив та апробував індекс коморбідності, визначив ступінь його корекції з неврологічним дефіцитом у хворих з первинним та повторним інсультом.

Розділ 4. Аналіз показників інструментальних методів у хворих інсультом.

4.1. Особливості нейровізуалізаційних проявів у хворих на повторний ішемічний інсульт.

Результати цього розділу представлені даними аналізу міжсистемних взаємин між неврологічним дефіцитом та розмірами ішемічного інсульту по показникам МРТ і КТ.

4.2. Особливості церебральної гемодинаміки у хворих з повторним інсультом.

Акцент в цьому розділі зроблено на швидкісних показниках мозкового кровотоку, величини стенозів та їх ролі в формуванні повторних інсультів в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах.

Дана інтегральна характеристика стану серцево-судинної системи по даним швидкісних показників, індексу резистентності систолічного АТ, показників добового моніторингу АТ. Цей розділ в певній мірі характеризує стан кардіо-церебральних та церебральних взаємин у хворих з інсультом.

Розділ 5. Особливості добового профілю АТ у хворих з повторним ішемічним інсультом.

В цьому розділі представлений характер типів циркадних ритмів, особливо добового профілю в гострий період ішемічного інсульту у хворих з повторним та первинним ішемічним інсультом в 1 та 10 день інсульту. Установлена висока середня варіабельність САТ у хворих з первинними та повторними інсультами в порівнянні з контрольною групою, підвищене максимальне значення показників за день та ніч САТ, ДАТ, сер. АТ, ПАТ та ЧСС. Для хворих ішемічним інсультом характерно підвищення середньої варіабельності ДАТ в 1 та 10 день ішемічного інсульту. Важливим положенням, представленим в цьому розділі є те, що для хворих з повторним ішемічним інсультом при аналізі добового профіля АТ характерним є висока варіабельність САТ, ДАТ, ПАТ, середніх показників САТ, ДАТ та ПАТ.

У хворих з повторним інсультом гіпертензія та епізоди артеріальної гіпотензії більш виражені в ранковий час.

Вперше представлено динаміку добового профілю АТ у хворих з повторним інсультом в 1 та 10 дні, що безперечно важливо для стратегічної терапії з використанням препаратів, що діють на АТ.

Слід відмітити, що в Україні вперше даний такий детальний аналіз структури добового профілю АТ у хворих з повторним інсультом.

Заслуговують уваги і дані кореляційного аналізу показників добового моніторингу АТ з нейропсихологічними характеристиками. У хворих з повторним інсультом превалюють високі ступені інтерференції. Відмічено, що підвищення САТ сприяє збільшенню ступеню функціональних порушень і зниженню рівня повсякденної активності.

Розділ. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.

В цьому розділі проведено узагальнення результатів, представлених в 5 розділах дисертаційної роботи.

Викладені деякі теоретичні положення про механізми вимірювань, що визначають особливості типів циркадних ритмів АТ у хворих з інсультом та їх прогностичне значення. Порушення циркадних ритмів (non-dipper, night-peaker) у хворих інсультом запропоновано розглядати як синдром «неблагоприємної трансформації добового профіля АТ» та інтегративну оцінку прогресування інсульту.

Приводиться обговорення структури коморбідності у хворих з первинним та повторним інсультом. Установлено, що динаміка функціонального стану у хворих залежить від індексу коморбідності, особливо у хворих з повторним інсультом. Особливе місце в цьому розділі відводиться обговоренню даних добового моніторингу АТ.

Добовий профіль АТ у хворих з повторним інсультом характеризується високим рівнем САТ, ДАТ, ПАТ за добу, вдень та вночі. Відмічається достовірне підвищення нічного середнього значення показників САТ та ПАТ в порівнянні з добовим та денним значенням, що може враховуватись при аналізі порушення циркадного ритму АТ. Підкреслюється, що при розвитку повторного ішемічного інсульту спостерігається збільшення швидкості пульсової хвилі та жорсткості артерії, що підтверджує підвищений САТ. Показники середнього значення ЧСС за добу у хворих з повторним і первинним інсультом вказують на важливість вивчення ЧСС у хворих на ішемічний інсульт.

В цьому розділі проводиться міжсистемний аналіз клініко-неврологічного, нейропсихологічного, морфо-функціонального стану головного мозку, церебральної гемодинаміки та даних добового моніторингу АТ.

Дисертантом проведений аналіз показників ДМАГ, дуплексного сканування судин голови та шиї у хворих на повторний інсульт, що свідчать про прогресуючий перебіг розвитку ішемічного інсульту, зміни еластичних властивостей судинної стінки магістральних артерій, зменшення їх швидкісних показників, що призводить до прогресуючого зменшення ОМК в обох півкулях головного мозку. В заключення, слід

підкреслити, що отримані результати роботи створюють в певній мірі базу для підвищення ефективності діагностики формування повторного ішемічного інсульту шляхом поєднаного вивчення особливостей церебральної та центральної гемодинаміки. Слід підкреслити, що дана дисертаційна робота Микитей Оксани Миколаївни внесла вклад у визначення ролі та механізмів кардіocereбральних взаємовідносин в формуванні повторного інсульту; визначено вплив та прогностичну значимість артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь на розвиток та прогресування повторного інсульту.

На основі комплексного клініко-інструментального обстеження хворих з первинним та повторним інсультом розроблена інформативна система прогнозування повторного інсульту.

Таким чином, представлена в роботі ціль та задачі в повному ступені виконана. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає, але є наступні запитання по представлених даних в окремих розділах:

1. В роботі представлені 2 групи хворих з ішемічним інсультом. Враховуючи патогенетичну гетерогенність ішемічного інсульту (атеротромботичний, кардіоеMBOLічний, лакунарний та ін), який тип інсульту спостерігався у обстежених Вами хворих? Як відомо, частота повторних інсультів визначається клінічними варіантами первинного інсульту: при інсультах в ВББ частота повторних 20-25%, в каротидному басейні - 17%, при лакунарних – 9%.

2. Віковий діапазон обстежених хворих складає від 41 до 90 років. Чи проводили Ви аналіз своїх досліджень з врахуванням вікової групи?

3. Яким способом прилад добового моніторингу АТ вимірював тиск у хворих з ФП?

4. Пацієнтам з якою формою ФП (постійна, персистуюча, пароксизмальна) Ви проводили комплексне обстеження?

5. Чому Ви в роботі не представили мінімального значення ЧСС, систолічного та діастолічного АТ у хворих з інсультом, які б дозволили дати більш детальне описання циркадних типів АТ?

6. Як Ви виявили, що у хворих немає over-dipper якщо не оцінювали мінімальний діастолічний та систолічний АТ?

Побажання: Враховуючи наявність взаємозв'язку показників АТ та варіабельності АТ з системною гемодинамікою, було б інформативним співставити ці показники з ударним об'ємом, загальним периферичним опором судин, хвилинним об'ємом крові, фракцією викиду.

Технічні зауваження: Ряд джерел в огляді не відповідають посиланням в тексті, зокрема під номером 20,81,82.

Висновок

Дисертаційна робота Микитей О.М. на тему «Прогностична значущість факторів ризику та клініко - інструментальних показників у хворих з повторним ішемічним інсультом» є закінченим науковим дослідженням, що розробляє проблему вторинної профілактики інсульту, базуючись на результатах комплексного клініко-інструментального динамічного обстеження і міжсистемного аналізу стану церебральної та центральної гемодинаміки у хворих з первинним та повторним інсультом.

Актуальність теми дисертації, наукова новизна, достатній обсяг проведених досліджень, вірогідність отриманих результатів та їх практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Микитей О.М. на тему «Прогностична значущість факторів ризику та клініко - інструментальних показників у хворих з повторним ішемічним інсультом» на здобуття наукового ступеня кандидата 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 дисертант як науковець та висококваліфікований лікар заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

д.м.н., головний науковий співробітник

відділу судинної патології головного мозку

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова

НАМН України»

Кузнецов В.В.