

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Бобрової В.І. на дисертаційну роботу Яркової С.В. на тему: «Особливості церебральної гемодинаміки та стан васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії та їх патогенічна корекція», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби у спеціалізовану вчену раду Д26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України

1. Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами

Судинна патологія головного мозку у теперішній час перетворилася у велику всесвітню медико-соціальну проблему у зв'язку із значною поширеністю, переважанням саме хронічних форм порушень мозкового кровообігу, що співпало з постарінням населення, у тому числі в Україні – переважанням людей похилого і старечого віку, а також складністю патогенезу неврологічних проявів, що виникли на фоні есенціальної гіпертензії та атеросклерозу судин мозку, високим відсотком втрати хворими тимчасової і стійкої працездатності.

Актуальність теми дисертаційної роботи не підлягає сумніву, оскільки дисертант Яркова Світлана Володимирівна присвятила її важливим питанням, що пов'язані з підвищенням ефективності як діагностики, так і лікування хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) II стадії – а саме дослідженню змін як артеріальної, так і венозної ланки мозкової гемодинаміки, ауторегуляції церебрального кровообігу, стану васкулярного ремоделювання, особливостей патобіохімічних порушень з визначенням їх взаємозв'язків для оптимізації патогенетично обумовленої лікувальної тактики.

Враховуючи, що прийнято розрізняти п'ять структурно-функціональних рівнів мозкового кровообігу (а саме, I - магістральні артерії; II - загальні та внутрішні сонні, хребтові артерії; III – інтракраніальні, що розподіляють кровообіг по судинах мозку, забезпечують колатеральний кровообіг; IV - мікроциркуляторне русло, - венули, малі вени, венозні сплетіння, синуси; V - яремні, хребтові вени, верхня порожниста вена), автор ретельно вивчила патогенез ДЕ за рахунок визначення гемодинамічних змін в обох ланках кровообігу, у тому числі і за рахунок вивчення стану стенозування брахіоцефальних артерій атеросклеротичними бляшками у цієї категорії хворих, у поєднанні з дослідженням маркерів судинного ураження, показників ліпідного обміну та ендотеліальної дисфункції. Тому актуальність теми дисертаційної роботи Яркової С.В. є безперечною, і мета роботи є аргументованою та доцільною.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри нервових хвороб, психіатрії, наркології та медичної психології Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу» (№ держреєстрації 0113U0000798).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність та обґрунтованість положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, досягнуті завдяки достатній кількості клінічного матеріалу – 181 спостереженню (серед яких основна клінічна група – 133 хворі на ДЕ II стадії та 48 осіб – контрольна група), з обстеженням у динаміці (при надходженні, через 10 днів, через 1 місяць від початку лікування), завдяки високому науково-методичному рівню досліджень з використанням сучасних, адекватних меті клінічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, біохімічних методів дослідження, якісній багатоплановій статистичній обробці одержаних нею даних. Мета, завдання роботи сформульовані здобувачем чітко,

дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Всі наукові положення дисертаційної роботи є логічним наслідком проведених досліджень, сформульовані висновки відповідають змісту роботи. Клінічний матеріал дисертації з відповідною статистичною обробкою, що відповідає меті та завданням роботи, поданий автором у вигляді таблиць і рисунків, теж дає змогу оцінити обґрунтованість і достовірність результатів проведеного здобувачем дослідження.

Таким чином, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації Яркової С.В., належним чином обґрунтовані достатніми за обсягом даними клініко-параклінічного обстеження достатньої кількості хворих на ДЕ II стадії судинного генезу, логічно ґрунтуються на отриманих дисертантом даних, сучасних методах діагностики, а також методах статистичного аналізу.

3. Ступінь новизни наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у системному підході до дослідження церебральних проявів ураження нервової системи у хворих на ДЕ судинного генезу завдяки комплексу клінічних, у тому числі нейропсихологічних, інструментальних і біохімічних методик. Це поглиблює розуміння патогенезу цих уражень, спонукає до розробки та впровадження індивідуальних методів лікування виявлених змін з боку центральної нервової системи.

Вперше дисертантом досліджено сироватковий рівень матриксної металопротеїнази-9 у зазначених пацієнтів, виявлено його взаємозв'язок з ремоделюванням церебральних судин, а також вираженістю стенозування брахіцефальних артерій, якісними характеристиками атеросклеротичних бляшок, стабільних метаболітів оксиду азоту та вмістом С-реактивного протеїну.

Автор поглибила уявлення щодо стану церебральної гемодинаміки у зазначеної категорії хворих, ретельно дослідивши її венозне русло, що представлено розвитком венозної недостатності у поєднанні зі зменшенням вазодилаторного резерву на фоні облігатного зниження швидкості церебрального кровообігу в інтракраніальних судинах.

Крім того, здобувач узагальнила відомості про стан ремоделювання брахіоцефальних артерій згідно з даними дуплексного сканування та уточнила взаємозв'язки між параметрами їх ремоделювання та показниками ліпідного обміну і рівнями у сироватці крові стабільних метаболітів оксиду азоту і С-реактивного протеїну та матриксної металопротеїнази-9.

Вперше встановлений позитивний вплив комбінації медикаментозних засобів у вигляді L-аргініну, L-лізину есцинату, діосміну з гесперидином як на прояви клінічної картини ДЕ, так і на стан обох ланок церебрального кровообігу, цереброваскулярну реактивність, показники деформації екстракраніальних артерій і вираженість ендотеліальної дисфункції та прозапальної активації в комплексній терапії пацієнтів з II стадією ДЕ.

Таким чином, у хворих на ДЕ судинного генезу виявлені численні кореляційні залежності між параметрами регіонарної церебральної гемодинаміки і маркерами судинного ураження – маркерами деградації екстрацелюлярного матрикса, які підтверджують нестабільність атеросклеротичної бляшки, прогресування атерогенезу, і показниками ліпідного обміну, прозапальною активацією та ендотеліальною дисфункцією, що свідчить про зниження надійності системи регуляції церебрального кровообігу і спільність механізмів структурно-функціональної перебудови судинної системи при тривалій артеріальній гіпертензії, атеросклерозі судин та їх поєднанні з поглибленням стадій ДЕ.

4. Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання

Теоретичне значення роботи полягає у патогенетичному обґрунтуванні виявлених порушень артеріальної і венозної ланок мозкової гемодинаміки, структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій, наявності патобіохімічних змін у вигляді ендотеліальної дисфункції, прозапальної активації у хворих на хронічну ішемію мозку, що розвинулася на фоні есенціальної гіпертензії, атеросклерозу судин голови і шиї як проявів системного атеросклерозу.

Практичне значення роботи полягає в уточненні критеріїв діагностики клінічних проявів синдромів ураження центральної нервової системи при ДЕ II стадії судинного генезу, доведенні значення вивчення нейропсихологічного статусу і венозної ланки церебральної гемодинаміки.

Уточнені здобувачем сонографічні критерії порушень обох ланок церебральної гемодинаміки, ауторегуляції кровотоку мозку, визначені критерії комплексної оцінки структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій у вигляді потовщення комплексу інтима-меді та формування атеросклеротичних бляшок, що ґрунтуються на підставі комплексної оцінки порушень ліпідного обміну, деградації екстрацелюлярного матриксу, прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції і даних дуплексного сканування, мають практичне значення для визначення індивідуального розвитку прогресування стадійного судинного процесу в мозку, перебігу захворювання та спрямованості різних напрямків терапевтичної або хірургічної тактики у конкретного пацієнта. Як відомо, більшість дослідників розглядають С-реактивний протеїн, матриксну металопротеїназу-9, стабільні метаболіти оксиду азоту як маркери атерогенезу та розвитку несприятливих подій у серцево-судинній системі організму людини. Тобто, це має прогностичну цінність для перебігу судинного процесу у хворих на ДЕ II стадії та спонукає на формування тактики профілактичних засобів і оптимізацію лікування цієї категорії пацієнтів. Автор довела, що саме комплексне обстеження хворих на ДЕ II стадії – церебральної гемодинаміки з дуплексним скануванням судин, оцінкою цереброваскулярної реактивності, визначення структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій пацієнта з визначенням не

тільки товщини інтима-медії, а й показника деформації (Strain) та сироваткового рівня матричної металопротеїнази-9 з верифікацією вираженості патобіохімічних змін, з комплексною оцінкою порушень ліпідного обміну, прозапальної активації (за рівнем С-реактивного протеїну) та ендотеліальної дисфункції (за рівнем кінцевих метаболітів оксиду азоту теж у сироватці крові), - важливе для формування терапевтичної тактики з курсовим призначенням медикаментозних засобів для корекції виявлених порушень у хворих на ДЕ II стадії, обґрунтувавши доцільність та довівши ефективність запропонованої нею терапії в структурі комплексної терапії зазначеної категорії хворих.

5. Характеристика роботи

Дисертаційна робота Яркової С.В. оформлена згідно з вимогами ДАК України, побудована за традиційною схемою, містить вступ, огляд літератури, чотири розділи власних досліджень, розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, який налічує 349 найменувань, зокрема: 155 кирилицею та 194 –латиницею.

У вступі повно і чітко доведена актуальність обраної теми дисертації. Дисертантом змістовно показана актуальність проблеми хронічних форм цереброваскулярних захворювань як медико-соціальної проблеми сьогодення, логічно окреслена межа між вивченими і ще невисвітленими питаннями у науковій літературі з цього предмету, чітко обґрунтовані мета і задачі дослідження, які відповідають рівню кандидатської дисертації. Об'єкт, предмет дослідження визначені правильно. Методики дослідження, що адекватно вибрані дисертантом згідно з метою і завданнями дисертаційної роботи, обрані правильно. Конкретно визначено наукову новизну і практичне значення одержаних нею результатів дослідження. Є відомості про апробацію, впровадження результатів власного дослідження в практику охорони здоров'я. Особистий внесок теж визначений конкретно. Структура основної частини дисертації Яркової С.В. є логічною та мотивованою з наукової точки зору.

Основна частина дисертації починається, як завжди, з огляду літератури за темою дисертації, обрання напрямків дослідження. В огляді літератури здобувач проаналізував основні наукові роботи з предмету дослідження, переважно останніх 7 років, дослідивши основні етапи розвитку наукової думки з обраної судинної проблеми, а саме, дисциркуляторної енцефалопатії, співставила різні точки зору на певні наукові питання, узагальнила і висвітлила ті основні напрямки, що потребують подальшого вивчення.

У розділі 1 «Сучасні погляди на етіопатогенез, церебральну гемодинаміку, стан біохімічних маркерів, клінічну картину та лікування дисциркуляторної енцефалопатії II стадії» (огляд літератури), заявленому як концептуальний, як теоретичне підґрунтя для проведення досліджень клінічного матеріалу, який складається з п'яти підрозділів, дисертантом розглянуті наступні питання: сучасні погляди на проблему етіології, патогенезу, стану церебральної гемодинаміки, біохімічних маркерів та клінічної картини дисциркуляторної енцефалопатії та сучасні підходи до лікування ДЕ II стадії.

Здобувач чітко визначив місце свого дослідження у вирішенні окремих питань, пов'язаних з хронічною формою цереброваскулярних захворювань, аналізуючи дані досліджень попередніх дослідників, як іноземних, так і вітчизняних, з даного наукового питання, що дозволило їй досягти повноцінного наукового та концептуального рівня.

Даний розділ написаний здобувачем грамотно, підкреслює широку обізнаність з предметом дисертації та ерудицію автора. Стан обраної наукової проблеми дисертантом проаналізований глибоко за рахунок опрацювання великої кількості як вітчизняних, так і іноземних джерел літератури.

Наступні чотири розділи дисертації автор присвятив результатам власних досліджень.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» наведена детальна загальна характеристика хворих (підрозділ 2.1) і методи дослідження (підрозділ 2.2). Він складається з методик, що характеризують клініко-неврологічне та нейропсихологічне дослідження (2.2.1), інструментальні методи (2.2.2), лабораторні методи (2.2.3) і методи статистичної обробки даних (2.2.4).

Загальна кількість обстежених хворих на ДЕ II стадії – 133 з переважанням жінок (97), з середньою медіаною віку у жінок – 55, у чоловіків – 57 років, що розвинулась на тлі артеріальної гіпертензії (77 хворих) та церебрального атеросклерозу (56 пацієнтів). Контрольну групу склали 48 осіб (24 жінки, 24 чоловіки) без клінічних проявів ДЕ з середньою медіаною віку 51 рік.

Здобувач Яркова С.В. в процесі роботи над кандидатською дисертацією застосувала сучасні, адекватні меті методи дослідження. Завдяки застосуванню обраних здобувачем методик, робота відрізняється сучасним і високим науковим рівнем. Підтверджена достовірність одержаних результатів роботи, висновків за допомогою адекватних і численних методів статистичного аналізу.

Розділ 3 автор присвятила стану церебральної гемодинаміки та васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії. У чотирьох його підрозділах здобувач розглянула стан артеріальної ланки церебральної гемодинаміки у хворих на ДЕ II стадії (підрозділ 3.1); стан венозної ланки церебральної гемодинаміки у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії (підрозділ 3.2); стан цереброваскулярної реактивності у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії (підрозділ 3.3) і порівняльну клініко-неврологічну характеристику хворих з наявністю сонографічних ознак венозних порушень та без них (підрозділ 3.4).

Результати, одержані здобувачем і описані у цьому розділі дисертації, дали право не тільки розширити дані про клінічні особливості цефалічних проявів при ДЕ II стадії, пов'язаних з розвитком венозної дисфункції у зазначеній категорії хворих. Дисертантом доведена структурно-функціональна перебудова брахіоцефальних артерій, що підтвердилася збільшенням жорсткості стінки судин за рахунок потовщення комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій у 21,8 % пацієнтів, зниження пружно-еластичних властивостей судин, формування атеросклеротичних бляшок і асоційованих з ними стенотичних уражень судин головного мозку (у 39,85 %) з наявністю як гендерних, так і вікових відмінностей швидкісних показників церебральної гемодинаміки і показників ремоделювання, що виявилось у старшій віковій групі та у чоловіків з ДЕ II стадії. Дослідження цереброваскулярної реактивності, що оцінює

адаптивні можливості цереброваскулярного русла з використанням навантажувальних гіпер- і гіпокапнічних проб, довело зниження адаптивних можливостей цереброваскулярного русла переважно за рахунок компонента вазодилатації, що вказує на наявність порушень на мікроциркуляторному рівні.

У розділі 4 «Стан маркерів атерогенезу та васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії» дисертант розглядає наступні питання: рівень матриксної металопротеїнази-9, СРБ, стабільних метаболітів оксиду азоту та показників ліпідного спектру у хворих на ДЕ II стадії (підрозділ 4.1) та взаємозв'язок маркерів прогресування атеросклерозу між собою та з показниками васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії (підрозділ 4.2).

Дані, одержані здобувачем і описані у цьому розділі дисертаційної роботи, свідчать про патобіохімічні зміни, які мають місце у хворих на ДЕ II стадії у вигляді порушень ліпідного обміну (гіперхолестеринемії, переважно за рахунок зростання рівня ліпопротеїдів низької щільності, гіпертригліцеридемії) у сполученні з явищами ендотеліальної дисфункції та прозапальної активації, що асоційовані з потовщенням комплексу інтима-медії, збільшенням жорсткості стінки брахіоцефальних артерій, розвитком стенотичних уражень. Крім того, зниження рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту корелює зі ступенем ремоделювання брахіоцефальних артерій та їх деформацією і, за даними шкали МоСА, з вираженістю когнітивних розладів у хворих на ДЕ II стадії.

Розділ 5 автор присвятила дослідженню ефективності комбінованої терапії L-аргініном та венозотонізуючими препаратами при корекції клінічних та гемодинамічних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії. У трьох його підрозділах, розподіливши 99 хворих на чотири окремі підгрупи (четверта підгрупа – застосування стандартної терапії), здобувач розглянула наступні питання: вплив терапії L-аргініном та венозотонізуючими препаратами на клінічні прояви у хворих на ДЕ II стадії (підрозділ 5.1); вплив терапії L-аргініном та венозотонізуючими препаратами на гемодинамічні порушення у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії (підрозділ 5.2); вплив терапії на рівень біохімічних маркерів атерогенезу (підрозділ 5.3).

Цей розділ дисертаційної роботи довів високу ефективність запропонованого автором комплексу лікування з додаванням L-аргініну, венотонізуючих препаратів та їх поєднання (спочатку у вигляді ін'єкційної форми препаратів з підтвердженням контролем після 10-денного застосування і у подальшому – таблетованих форм з повторним контролем через 1 місяць від початку лікування). Отримані дисертантом дані свідчать, що найбільш результативним щодо клінічних проявів ДЕ і більшості параметрів церебрального кровообігу було застосування L-аргініну, L-лізину есцинату та діосміну (за рахунок потенціювання ефектів препаратів). Поєднання їх застосування нормалізувало стан артеріального і венозного кровообігу, розширило цереброваскулярний резерв, позитивно впливало на жорсткість судинної стінки, регресувало лікворно-венозну дисфункцію, активізувало компенсаторні механізми цереброваскулярного русла.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач аналізує отримані результати власного дослідження, розставляє логічні акценти на її найвагоміших аспектах, наводить принципові фрагменти аналізу і співставляє результати своєї роботи з даними інших як вітчизняних, так і іноземних дослідників з цього питання клінічної неврології, а також наводить підсумкову оцінку своєї дисертаційної роботи. Розділ написаний логічно з обговоренням отриманих дисертантом результатів дослідження.

Висновки дисертаційної роботи переконливо обґрунтовані, викладені конкретно, виходять з поставленої мети, завдань роботи. Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження у широкій клінічній практиці сформульовані грамотно і логічно завершують викладення дисертації. Список використаної здобувачем літератури відповідає вимогам, що викладені в документах ДАК України. Таким чином, мета дисертаційної роботи Яркової С.В. досягнута, завдання повністю виконані.

Основні положення дисертаційної роботи у змісті автореферата відображені повністю.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи не виникло. Клінічний матеріал проаналізовано адекватно, викладено цілісно, оформлено акуратно.

Серед недоліків дисертаційної роботи можна навести перевантаженість дисертаційної роботи таблицями, рисунками, літературними джерелами, що використані в дисертації, та відсутність наведеного клінічного випадку ефективності комплексного лікування, запропонованого дисертантом, але це право автора. Поодинокі орфографічні помилки потребують усунення. Але виявлені недоліки не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

Для наукової дискусії вважаю за доцільне винести декілька запитань.

1. У Вашому дослідженні виявлені деформації брахіоцефальних судин. Яким, на Ваш погляд, є патогенез їх формування та патогенетичне значення?

2. Від яких чинників, на Ваш погляд, залежить вираженість і характер перфузійних порушень при стенотичному ураженні судин голови і шиї?

3. Як ви вважаєте, ураження яких судин є прогностично найнесприятливішими для пацієнтів з ДЕ судинного генезу?

Висновок

Дисертаційна робота Яркової Світлани Володимирівни на тему «Особливості церебральної гемодинаміки та стан васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії та їх патогенетична корекція» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що має науково-практичне значення по удосконаленню діагностики та лікування хворих на ДЕ II стадії судинного генезу.

Дисертація Яркової С.В. за актуальністю теми, обсягом проведеного дослідження, науковою новизною, теоретичною і практичною значимістю, вірогідністю одержаних результатів відповідає п. 11 «Положення про присудження наукових ступенів та присвоєння вчених звань», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор як науковець, висококваліфікований лікар-невролог, без сумніву, 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

Боброва В.І.