

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук професора Школьника Валерія Марковича на дисертаційну роботу Яркової Світлани Володимирівни: **«ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СТАН ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ II СТАДІЇ ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ»**, подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України за фахом 14.01.15 – нервові хвороби на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Актуальність теми

Незважаючи на значні успіхи у вивченні судинних захворювань головного мозку впродовж останніх років, проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) у світі та в Україні є однією з найактуальніших в сучасній неврології у зв'язку зі значною частотою їх розвитку, великим відсотком інвалідизації та смертності, через наявність численних питань патогенезу, діагностики та лікування, які потребують вирішення. За останні роки у нашій країні суттєво зросла поширеність ЦВЗ, особливо хронічних форм недостатності мозкового кровообігу – дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ). За даними вітчизняних фахівців на сьогодні 6% населення хворіють на різні форми ЦВЗ, з яких тільки 5% належить до гострих порушень мозкового кровообігу, а 95% – до хронічних форм ЦВЗ. Слід зазначити, що саме вивчення шляхів ранньої діагностики та лікування ЦВЗ сприяє профілактиці мозкових інсультів. При наявності великої кількості робіт, присвячених порушенням артеріального церебрального кровообігу, залишаються відкритими деякі питання особливостей венозної гемодинаміки, їх зв'язок з клінічними проявами ДЕ. Недостатньо досліджені деякі механізми дестабілізації атеросклеротичної бляшки, а також їх зв'язок з іншими потенційними маркерами розвитку цереброваскулярної недостатності. Актуальним є пошук інформативних біомаркерів судинного ураження та визначення їх прогностичної цінності. Таким чином, до пріоритетних задач сучасної неврології слід віднести дослідження особливостей церебральної гемодинаміки, ремоделювання, виявлення чутливих та специфічних біохімічних маркерів прогресування цих

процесів, а також зіставлення їх з клінічними проявами, уточнення їх взаємних кореляційних зв'язків з метою ранньої діагностики та патогенетичної корекції хронічної ішемії головного мозку.

З урахуванням викладеного приходжу до висновку, що тема дисертаційної роботи актуальна і відповідає нагальним питанням практичної охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи 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 0113U000798).

Наукова новизна дослідження і отриманих результатів

Виконане Ярковою Світлоною Володимирівною наукове дослідження містить безсумнівну наукову новизну, оскільки вперше досліджено сироватковий рівень матричної металопротеїнази-9 у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії і визначено взаємозв'язок з ремоделюванням та вираженістю стенозування брахіоцефальних артерій, якісними характеристиками атеросклеротичних бляшок, вмістом С-реактивного білку та стабільних метаболітів оксиду азоту.

Поглиблено уявлення щодо змін церебральної гемодинаміки у хворих на ДЕ II стадії, які представлені розвитком венозної недостатності у поєднанні зі зменшенням вазодилатаційного резерву на фоні облігатного зниження швидкості мозкового кровообігу в інтракраніальних артеріях.

Вперше встановлено позитивний вплив комбінації L-аргініну, L-лізину есцинату та діосміну з гесперидином на клінічні прояви, стан артеріальної та венозної ланок мозкового кровообігу, цереброваскулярну реактивність (ЦВР) артеріального і венозного русла, показники деформації екстракраніальних артерій, вираженість прозапальної активації та ендотеліальну дисфункцію у комплексній терапії хворих на ДЕ II стадії.

Уточнені взаємозв'язки між параметрами ремоделювання брахіоцефальних артерій у хворих на ДЕ II стадії та показниками ліпідного обміну, сироватковими рівнями С-реактивного білка і оксиду азоту.

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлені і обговорені на III Міжнародній науково-практичній конференції «Клінічна кардіоневрологія» (м. Севастополь, 2013), на науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування розповсюджених захворювань в практиці лікаря-терапевта та сімейного лікаря» (м. Запоріжжя, 2013), на Всеукраїнській науково-медичній конференції «Актуальні проблеми терапії і реабілітації хворих з внутрішньою і професійною патологією» (м. Запоріжжя, 2014), на міжрегіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання сімейної медицини» (м. Бердянськ, 2014), на XVI Міжнародній конференції «Сучасні стратегії та тактика у неврології» (м. Трускавець, 2014), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи» (м. Київ, 2014), на обласній конференції для лікарів-невропатологів «Актуальні питання неврології» (м. Запоріжжя, 2014), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2015), на XVII Міжнародній конференції «Від патофізіології до раціональної терапії в неврології» (м. Трускавець, 2015), на науковому симпозіумі з міжнародною участю «Мозок та стрес» (м. Дніпропетровськ, 2015). Апробація роботи проведена на спільному засіданні кафедр нервових хвороб, психіатрії, наркології та медичної психології, сімейної медицини та кардіології ФПО, патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету 23.05.2016 року (протокол № 5).

Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків дисертації

Задачі дослідження цілком відповідають поставленій меті і були вирішені за допомогою сучасних, інформативних та адекватних методик. Серед них варто зазначити застосування клініко-неврологічного обстеження в динаміці, використання сучасних психо-діагностичних тестів, дослідження церебральної

гемодинаміки методом дуплексного сканування екстракраніальних судин та транскраніальне дуплексне сканування (з оцінюванням ТІМ, швидкісних показників кровообігу артеріального та венозного русла, індексів пульсативності та резистивності, цереброваскулярної реактивності), магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії головного мозку, біохімічних (ліпідний профіль, С-реактивний білок (СРБ), оксид азоту (NO) та імуноферментних досліджень у плазмі крові хворих на ДЕ II стадії. Статистичний аналіз усіх даних, який проведений з використанням параметричних і непараметричних критеріїв, підтверджує вірогідність результатів наукових досліджень, висновків та рекомендацій, викладених у дисертаційній роботі.

Отримані дані переконливі, висновки аргументовані, витікають з тексту дисертації, висвітлені в надрукованих працях і відображають основні наукові положення, представлені до захисту.

Таким чином, приходжу до висновку, що дисертаційна робота, яка рецензується, відноситься до розряду методично і методологічно правильно проведеного наукового дослідження.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках друкованого тексту, а також додатку, який складає 58 сторінок, написана державною мовою, оформлена відповідно до офіційних вимог стосовно кандидатських дисертацій. Список літературних джерел налічує 349 бібліографічних описів, з них 155 кирилицею та 194 латинським шрифтом. Робота проілюстрована 68 таблицями та 24 рисунками.

Глави дисертації побудовані логічно і повністю відповідають на поставлені питання.

У вступі автор аргументує актуальність дослідження, формулює мету і задачі роботи, наводить наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Автором разом з науковим керівником визначена актуальність та необхідність виконання даного дослідження, обрана тема, обґрунтована її доцільність і методи дослідження. Проведено аналіз наукової літератури стосовно сучасних уявлень про особливості низки порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії. Дисертант особисто виконувала

обстеження хворих, аналіз найближчих і віддалених результатів лікування та їх статистичну обробку. У друкованих працях, написаних у співавторстві й самостійно, автором виконано аналіз матеріалу і його статистична обробка.

Все вищевикладене доводить безсумнівність особистого вкладу дисертанта у написанні роботи.

У розділі 1 «Сучасні погляди на етіопатогенез, церебральну гемодинаміку, стан біохімічних маркерів, клінічну картину та лікування дисциркуляторної енцефалопатії II стадії (огляд літератури)» автором проведено детальний аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури за проблемою етіопатогенетичних механізмів розвитку та особливостей клінічного перебігу дисциркуляторної енцефалопатії II стадії. Ґрунтовно проаналізовано стан проблеми досліджень і сучасний погляд на особливості підходів до терапії хворих на ДЕ II стадії. Підкреслено актуальні питання щодо розробки патогенетичних критеріїв лікування гемодинамічних порушень хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії.

Аналіз літератури проведено на досить високому рівні, що дає можливість автору в наступних розділах ґрунтовно посилатися на існуючі факти і окреслити новизну власних результатів.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження» автор приводить загальну характеристику обстежених з сумарною оцінкою неврологічного дефіциту, що дозволило виокремити чітко окреслені домінуючі синдроми. Найчастіше діагностувалися цефалгічний, вестибуло-атактичний, астенічний, пірамідний синдроми та синдроми легких і помірних когнітивних порушень. Шляхом простої рандомізації хворі були поділені на 4 підгрупи. Усі пацієнти отримували терапію згідно з клінічним протоколом. Пацієнти I підгрупи (25 хворих) додатково отримували терапію L-аргініном. До II підгрупи увійшли 24 пацієнти, які отримували терапію L-лізину есцинатом з подальшим прийомом діосміну з гесперидином. Пацієнти III підгрупи (25 хворих) отримували терапію, яка становила поєднання двох попередніх схем. IV підгрупу – підгрупу порівняння - склали 25 хворих, які отримували терапію згідно з клінічним протоколом, але без застосування вищезазначених препаратів.

Пацієнтам з виділених підгруп проводилось дуплексне сканування у перший день до початку лікування, на десятий день (після закінчення курсу інфузійної терапії), а також через місяць (після курсу прийому пероральних препаратів).

Автором детально описано методики оцінки, що дозволяють об'єктивізувати церебральну гемодинаміку, структурні порушення головного мозку, стан когнітивних функцій, біохімічні зміни, статистичного аналізу.

Слід відмітити сучасний рівень, високу інформативність і адекватність клінічних та параклінічних методів, творчий підхід автора до їх використання для виконання завдань дослідження. Розподіл хворих на групи, методика проведення дослідження, методи статистичної обробки коректні та відповідають поставленим завданням. З цього розділу видно, що дослідження повністю відповідають поставленій меті, робота виконана на добре відібраному і проаналізованому матеріалі.

У розділі 3 «Стан церебральної гемодинаміки та васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії» автор проводить порівняльний аналіз показників гемодинаміки в розподілених підгрупах який показав, що в основній групі за більшістю показників є вірогідне зниження кровотоку, при цьому виявлено відносне зниження цього показника у осіб старшої вікової підгрупи в усіх досліджених артеріях. Встановлено, що у 86,47 % хворих на ДЕ II стадії мали місце ознаки венозної дисциркуляції у вигляді підвищення лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) по глибоким венам мозку. Виявлений кореляційний зв'язок помірної сили між ЛШК по глибоким венам головного мозку та венам ока. Це підтверджує активацію колатерального венозного кровообігу у хворих з венозною дисгемією. На думку автора, зниження адаптативних можливостей цереброваскулярного русла у хворих на ДЕ II стадії відбувається переважно за рахунок компонента вазоділятації, що вказує на наявність у них порушень на мікроциркуляторному рівні. Зміни когнітивної сфери вірогідно обумовлені тим, що на фоні гіперперфузії формуються порушення кровотоку в зонах суміжного кровообігу з подальшим розладом складних інтеграційних процесів, які

забезпечують пам'ять, увагу. Проведений автором порівняльний аналіз симптомів і синдромів за ознакою наявності венозних порушень дозволив виділити сукупність симптомів, що складають «синдром поперечного синусу» та цефалгічний синдром як характерні для осіб з венозною дисгемією.

У розділі 4 «Стан маркерів атерогенезу та васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії» аналізувались клініко-когнітивно-гемодинамічні співставлення, клініко-біохімічні та клініко-гемодинамічні зв'язки. Дослідження показало статистично значуще перевищення С-реактивного білка і матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) та зниження рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту у осіб зі стенотичним ураженням брахіоцефальних артерій (БЦА), що свідчить про значення цих факторів у ремоделюванні судин. Збільшення рівня маркерів деградації міжклітинного матриксу, атерогенезу у хворих на ДЕ II стадії пов'язане зі зростанням дисфункції ендотелію та прогресуванням ремоделювання судин. Наявність значущих кореляційних зв'язків між рівнем ММП-9, маркерами атерогенезу та ендотеліальної дисфункції (ЕД) з показниками структурно-функціональної перебудови БЦА, свідчить про внесок цих біохімічних чинників у прогресування атеросклеротичного ураження та ремоделювання судин. Отримані автором дані доводять, що активація маркерів деградації міжклітинного матриксу, атерогенезу та запалення асоціюється з ремоделюванням судин у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії.

У розділі 5 «Дослідження ефективності комбінованої терапії L-аргініном та венотонізуючими препаратами при корекції клінічних та гемодинамічних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії» автор аналізує лікування в сформованих підгрупах. Після лікування в усіх клінічних підгрупах реєструвалося зниження кількості скарг. Встановлено, що у III підгрупі на фоні застосування комбінованої терапії зафіксовано найбільш виражений регрес скарг на головний біль, важкість у голові, запаморочення, астеничні прояви і скарг на зниження пам'яті та концентрації уваги.

Аналіз показників церебральної гемодинаміки у динаміці у різних групах пацієнтів залежно від засобів лікування показав, що використання L-лізину есцинату та діосміну нормалізує венозний кровообіг, позитивно впливає на адаптивні можливості венозної ланки. Поєднання їх застосування значно поліпшує стан артеріального та венозного кровообігу, розширює цереброваскулярний резерв, позитивно впливає на жорсткість судинної стінки. Слід зазначити, що при комплексному застосуванні препаратів у низці судин поліпшення цих показників відбувається у стисліші терміни та більш значуще у відсотковому значенні. Це пояснюється потенціюванням ефектів препаратів, регресом лікворно-венозної дисфункції та активацією компенсаторних механізмів цереброваскулярного русла.

Дослідження у динаміці рівня оксиду азоту та С-реактивного білка показало підвищення продукції NO та зниження рівня СРБ у хворих, що отримували терапію L-аргініном. Це свідчить про вплив L-аргініну на синтез оксиду азоту і таким чином – на ендотеліальну дисфункцію, а також про зниження під його впливом прозапальної активації. У цьому розділі доцільно привести приклади історії хвороб які б наочно демонстрували отримани результати.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач наводить підсумкову оцінку виконаної роботи. Автор розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, ще раз зупиняється на актуальності теми дисертації, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів. Ця заключна частина засвідчує високий практичний та теоретичний рівень кандидатської дисертації, демонструє професійну зрілість та наукову кваліфікацію Яркової Світлани Володимирівни.

Висновки в кількості 6 та перший узагальнюючий, викладені в дисертації, належать особисто автору, вони аргументовані і науково обґрунтовані, витікають із сутності роботи, отриманих результатів дослідження і підтверджені фактичним матеріалом. В практичних рекомендаціях дана конкретизація підходів, методів, умов їх застосування у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії судинового генезу. Також

обґрунтовано лікувальні заходи при цій патології. Слід відмітити переважаність даними літератури та їх повторення.

Повнота викладення матеріалів дисертації в друкованих роботах і в авторефераті. Автореферат дисертації відбиває її основні положення, новизну, практичну значущість і містить усі необхідні розділи згідно з вимогами ДАК МОН України. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з яких 8 - у виданнях, що рекомендовані ДАК МОН України як фахові (з них 6 - у виданнях України, що включені у міжнародні наукометричні бази), у тому числі 7 - матеріали власних досліджень, 1 - огляд літератури, 9 - у тезах конференцій. Результати дослідження викладені в надрукованих працях з вичерпною повнотою, достатньо впроваджені і апробовані на республіканських і міжнародних конференціях.

Недоліки дисертації і автореферату відносно її змісту та оформлення. Принципових зауважень до змісту роботи немає. В дисертації зустрічаються окремі друкарські помилки, які не знижують цінність роботи. Разом з тим, виникає питання дискусійного характеру:

1. У висновку 3 Ви надаєте особливості змін церебральної гемодинаміки інтракраніального басейну, а як відомо ціла низка клінічних проявів ДЕ II обумовлена патологією вертебрального басейну. Виникає питання: чи є залежність анатомічної локалізації змін мозкового кровообігу з неврологічними порушеннями?

2. Отримані Вами докази ефективності комбінованої терапії хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, на наш погляд дуже цікаві, поряд з тим виникає питання: які, на Вашу думку, лікувальні перспективи цих хворих?

3. Як відомо чоловіки частіше хворіють на ЦВЗ ніж жінки, тому виникає питання гендерного розподілу у Вашому дослідженні 36 чоловіків і 97 жінок?

ВИСНОВОК

Дисертація Яркової Світлани Володимирівні, **«ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СТАН ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ II СТАДІЇ ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ»** є самостійною науково-дослідною роботою, яка містить нове рішення наукового завдання і спрямована на

удосконалення діагностики і оптимізацію лікувальної тактики хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії судинового генезу. Робота має суттєве наукове значення для теоретичної і практичної неврології. Результати і висновки можуть бути використані в лікувальних закладах, для комплексної адекватної оцінки порушень артеріального і венозного мозкового кровотоку у хворих на ДЕ II стадії. Доведена ефективність комбінації застосування L-аргініну, L-лізину есцинату, діосміну та гесперидину, та обґрунтована доцільність їх використання в комплексній терапії.

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, результатами, які мають безсумнівну теоретичну і практичну цінність, робота, що рецензується, цілком відповідає чинним вимогам, викладеним в п. 11 «Положення про присудження наукових ступенів та присвоєння вчених звань ст наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567, стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук та відповідає спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби, а її автор Яркова Світлана Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
Доктор медичних наук, професор
кафедри неврології і офтальмології
Заслужений лікар України
ДЗ« Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»

Школьник В.М.