

ВІДГУК

офіційного опонента д.м.н., професора Міщенко Т.С. на дисертаційну роботу Тріщинської М.А. на тему «Судинорохова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань» представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Одним із важливих досягнень в проблемі серцево-судинних захворювань є відкриття ролі функції ендотелію у патогенезі їх розвитку. Доведено, що ендотелій судин є органом-мішенню в профілактиці і лікуванні майже всіх серцево-судинних захворювань. Він продукує понад 30 найважливіших медіаторів, що беруть участь в фібринолізі, регуляції тону судин, проліферації та регуляції імунних реакцій. Серед усієї кількості медіаторів, що виробляються ендотелієм, ключова роль належить оксиду азоту (NO), який є універсальним біологічним регулятором, що міститься у всіх клітинах людського організму. Оксид азоту підтримує нормальний тонус судин, пригнічує проліферацію гладкої мускулатури судин, запобігаючи ремоделюванню судин, прогресуванню атеросклерозу. Цілісність і фізіологічна функція ендотелію судин є основою здоров'я серцево-судинної системи.

Порушення ендотеліальної функції підтверджено багаточисленними дослідженнями при різних патологічних станах. Так ознаки ендотеліальної дисфункції (ЕД) спостерігаються при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарда, мозковому інсульті, нирковій недостатності, цукровому діабеті, еректильній дисфункції, метаболічному синдромі і ін. Однак ще мало досліджень, які підтверджують роль порушень ендотеліальної функції в патогенезі розвитку хронічної ішемії мозку (ХІМ), особливо при початкових її проявах.

Тому дисертаційна робота Тріщинської М.А., яка присвячена дослідженню ролі судинно-рухової функції ендотелію у патогенезі розвитку

хронічної ішемії мозку, є актуальною проблемою сучасної клінічної неврології.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що автор на основі проведеного комплексного клініко-неврологічного, ультразвукового, нейровізуалізаційного, імунологічного, біохімічного досліджень вперше визначив роль, особливості і ступінь порушень судинорухової функції ендотелію у хворих з початковими проявами хронічних цереброваскулярних захворювань.

Вперше встановлено характер взаємозв'язків між результатами нейровізуалізаційних, клініко-неврологічних та психодіагностичних, біохімічних, імунологічних показників, що дало змогу поглибити уявлення про патогенетичні механізми формування початкових проявів хронічної ішемії мозку.

Представляють інтерес встановлені автором особливості клініко-неврологічних, психоемоційних та когнітивних порушень в залежності від характеру структурно-морфологічного ушкодження головного мозку у хворих з хронічною ішемією.

Одержано нові дані щодо взаємозв'язку судинорухової функції ендотелію з цереброваскулярною реактивністю при початкових проявах ХІМ. Поглиблено уявлення про системні та церебральні гемодинамічні механізми реалізації негативного впливу розповсюдженої судинорухової ЕД на перебіг початкових проявів ХІМ в залежності від особливостей структурного ураження головного мозку.

Практичне значення одержаних результатів дослідження полягає у удосконаленні стратегії первинної профілактики та превентивної терапії у хворих з ХІМ. Дисертант науково обгрунтувала застосування ендотеліопротективної терапії у хворих з початковими проявами ХІМ.

Крім цього доведено доцільність використання біохімічних маркерів, які свідчили про стан судинорухової функції ендотелію (рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) і нітриту). Показано, що показники індексів реактивності у відповідь

на різноспрямовані метаболічні та міогенні стимули у каротидному і вертебробазиллярному басейнах можуть бути додатковими клініко-діагностичними прогностичними критеріями у прогнозі розвитку цереброваскулярних захворювань.

Автором розроблено алгоритм обстеження та лікування хворих з проявами ХІМ в залежності від стану системної та церебральної гемодинаміки та наявності розповсюдженої та судинорухової ЕД.

Доведена доцільність використання L-аргініну у пацієнтів із судинними факторами ризику (СФР). Встановлено ефективність попередника оксиду азоту L-аргініну у лікуванні розповсюдженої та судинорухової ЕД.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика в межах теми «Судинорухова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань», за номером держреєстрації 0111U008888.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи неврологічного відділення міської клінічної лікарні № 8 та № 9 м. Києва, відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та навчальний процес кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика і кафедри неврології з курсом нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових друкованих праць, з яких: 21 наукова стаття (9 написані одноосібно) у фахових виданнях, які рекомендовані ДАК України, у т. ч. 13 статей у наукометричних виданнях, 5 статей і тезисів доповідей на конференціях та симпозіумах.

Результати роботи були обговорені на багаточисленних національних та міжнародних наукових конгресах, симпозіумах, конференціях (всього 16 виступів).

14 висновків роботи відповідають на поставлені задачі дослідження.

Дисертація викладена на 313 сторінках друкованого тексту та

складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, 10 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Роботу ілюстровано 109 таблицями та 17 рисунками. Бібліографічний список включає 441 джерело, серед яких 167 – написано кирилицею та 274 – латиницею.

В роботі були використані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження: загально-клінічні, клініко-неврологічні з ретельним вивченням стану вегетативно-нервової системи. Проведена оцінка когнітивного статусу за допомогою шкали MoCA. Психоемоційні розлади виявлялись за допомогою шкал астенизації (MFI-20), тривожності (шкали Спілбергера) та депресії (Бека). Структурні зміни головного мозку оцінювали на основі магнітно-резонансної томографії головного мозку (МРТ). Проводився добовий моніторинг артеріального тиску, вивчали варіабельність серцевого ритму за даними холтерівського моніторингу ЕКГ. Стан церебральної гемодинаміки оцінювали використовуючи дуплексне сканування магістральних артерій голови та шиї, транскраніальну доплерографію з функціональними навантажувальними тестами. Використовувався комплекс лабораторних та біохімічних досліджень (вміст гормонів щитоподібної залози та тиреотропного гормону, дослідження рівня нітриту (стабільного метаболіту NO), ET-1. Проводились імуннобіохімічні дослідження (С-реактивний білок, рівень аутоантитіл до антигенів ендотелію судин, тромбоцитів і міокарду). Всі результати досліджень були статистично обчислені.

Дисертація написана гарною літературною мовою.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення виконаного дослідження, чітко формулює мету та 10 завдань роботи.

Перший розділ роботи – літературний огляд викладено на 42 сторінках машинописного тексту. Цей розділ роботи складається із 3 підрозділів. В

першому підрозділі наведено літературні дані щодо місця ХІМ в структурі серцево-судинних захворювань. Інші два підрозділи присвячені ролі ендотелію судин (ЕС) у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань. Ці розділи демонструють ерудицію дисертанта та глибоке знання літератури останніх років по даній проблемі.

Другий розділ роботи – загальна характеристика хворих, методи їх обстеження та лікування. Цей розділ викладено на 31 сторінках машинописного тексту. Він складається із 2-х підрозділів та ілюстрований 5 таблицями. Робота базується на клініко-неврологічному, нейропсихологічному, клініко-інструментальному, клініко-лабораторному та імунобіохімічному обстеженні 306 пацієнтів, які перебували на лікуванні у неврологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 9, у відділеннях реабілітації, терапії та гінекології Київського міського клінічного ендокринологічного центру, а також проходили обстеження та лікування у поліклініці №2 Дніпровського району м. Києва. Хворі були розподілені на групи в залежності від наявності та відсутності змін на МРТ.

Для вирішення поставленої мети та завдань дослідження дисертантом були застосовані сучасні методи дослідження.

У третьому розділі роботи представлена клініко-неврологічна характеристика обстежених хворих, наведено дані щодо стану когнітивних функцій та емоційно-вольових порушень. нейропсихологічна характеристика обстежених пацієнтів. Цей розділ викладено на 20 сторінках машинописного тексту. Його ілюстровано 3 таблицями. Представляє інтерес виявлені дисертантом особливості клініко-неврологічних, когнітивних порушень у обстежених хворих в залежності від структурних змін головного мозку.

Автор показала, що скарги на порушення сну та зменшення контрольованості АТ, наростання частоти скарг на зниження пам'яті і шуму вухах при наявності судинних факторів ризику мають клініко-прогностичне значення щодо судинного генезу структурного ураження головного мозку. Дисертант показала, що виявлення пірамідних і вестибулярних порушень у

пацієнтів із судинними факторами ризику можуть виступати маркерами ймовірності порушення судинорухової функції ендотелію та обмеження цереброваскулярної реактивності, що дає змогу визначити доцільність використання ендотеліопротективної терапії.

У четвертому розділі роботи представлено аналіз розповсюдженості основних судинних факторів ризику серед обстежених осіб з ХІМ. Цей розділ надруковано на 12 сторінках машинописного тексту. Його ілюстровано 9 таблицями. Найбільш розповсюдженими СФР у виборці пацієнтів із початковими проявами ХІМ були АГ, обтяжений анамнез серцево-судинних захворювань серед рідних першої лінії та надмірна вага тіла. Серед пацієнтів із початковими проявами ХІМ без ознак церебральної атрофії статистично значущо було більше пацієнтів з АГ 1 ступеня, а серед пацієнтів з церебральною атрофією — більше хворих з АГ 2 ступеня. Це дало змогу виявити роль АГ у розвитку та прогресуванні церебральної атрофії у пацієнтів із початковими проявами ХІМ на фоні АГ.

П'ятий розділ роботи присвячений аналізу показників добового моніторингу артеріального тиску у осіб з початковими проявами ХІМ. Цей розділ викладено на 32 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 14 таблицями. Автор аналізує результати добового моніторингу АТ в залежності від структурних змін головного мозку. Проведення кореляційного аналізу між біохімічними показниками, станом церебральної гемодинаміки та ендотелію судин та рівнем АТ дало змогу встановити взаємний вплив варіабельності АТ на цереброваскулярну реактивність та структурно-функціональні порушення головного мозку.

У шостому розділі роботи представлено особливості функціонального стану вегетативної нервової системи при початкових проявах хронічної ішемії мозку. Цей розділ викладено на 7 сторінках машинописного тексту, його ілюстровано 2 таблицями. Автором виявлено зменшення активності парасимпатичної ланки та переважання симпатичних впливів вегетативної нервової системи (ВНС) по мірі підвищення навантаження артеріального

тиску переважно у пасивний період доби. Установлено, що по мірі підвищення варіабельності діастолічного АТ, збільшення ступеня зниження систолічного АТ вночі спостерігалось зменшення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи. На нашу думку, цей розділ можна було б окремо не виділяти.

У сьомому розділі роботи описана інтерпритація даних ультразвукового дослідження судин голови та шиї у пацієнтів з початковими проявами ХІМ. Цей розділ викладено на 49 сторінках машинописного тексту. Його ілюстровано 33 таблицями та 2 рисунками, він складається із 2-х підрозділів. В першому підрозділі представлена оцінка структурних та швидкісних характеристик мозкового кровотоку у обстежених хворих. У другому підрозділі описана оцінка цереброваскулярної реактивності у каротидному та вертебро-базиллярному басейні у відповідь на метаболічні та міогенні навантажувальні стимули. Автор довела, що у хворих із структурними ураженнями головного мозку відбувалось зниження цереброваскулярного резерву кровопостачання головного мозку. Було показано, що пацієнти з судинними факторами ризику та церебральною атрофією помірної тяжкості мали найнижчі показники цереброваскулярного резерву.

Восьмий розділ роботи присвячено вивченню потокозалежної вазодилатації як маркера ендотеліальної функції у осіб із початковими проявами ХІМ. Цей розділ викладено на 14 сторінках машинописного тексту, його ілюстровано 10 таблицями. Дисертантом встановлено, що по мірі збільшення рівня ET-1 та зниження рівня нітриту у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку спостерігалася тенденція до зниження потокозалежної вазодилатації. За біохімічними маркерами вираженість потокозалежної вазодилатації у осіб із порушенням судинорухової функції ендотелію була достовірно нижчою.

У дев'ятому розділі представлено біохімічні маркери судинорухової функції ендотелію при початкових проявах ХІМ. Цей розділ викладено на 16 сторінках машинописного тексту, його ілюстровано 6 таблицями.

Автор показала, що серед обстежених пацієнтів із клініко-параклінічними ознаками початкових проявів хронічної ішемії мозку у 38,2% хворих була виявлена розповсюджена ендотеліальна дисфункція. Але за біохімічними маркерами серед 127 хворих без розповсюдженої ендотеліальної дисфункції були виявлені у 71,7 % пацієнтів ознаки судинорухової дисфункції ендотелію. У 65,4 % хворих порушення функції ендотелію було обумовлене відхиленням рівня нітриту. Отже, у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку відсутність розповсюдженої ендотеліальної дисфункції не виключала наявності порушення судинорухової функції ендотелію.

У десятому розділі роботи представлено імунобіохімічні маркери стану серцево-судинної системи у пацієнтів з початковими проявами ХІМ. Цей розділ викладено на 20 сторінках машинописного тексту, його ілюстровано 8 таблицями. Проведення комплексу імунобіохімічних досліджень показало, що у 61,8 % обстежених пацієнтів із судинними факторами ризику спостерігалось зниження середнього індивідуального рівня імунореактивності, що свідчило на користь зміни аутоімунологічного профілю серцево-судинної системи при початкових проявах ХІМ.

Одинадцятий розділ роботи присвячено вивченню оцінки взаємозв'язків між біохімічними маркерами судинорухової функції ендотелію та показниками потокозалежної вазодилатації у осіб із початковими проявами ХІМ. Цей розділ викладено на 7 сторінках машинописного тексту, його ілюстровано 4 таблицями. Проведення кореляційного аналізу показало, що початкові прояви ХІМ розвивалися на фоні порушення взаємозв'язків між протилежно скерованими за дією чинниками, що вивільняються із ендотеліоцитів. У пацієнтів із судинними факторами ризику (СФР) без структурного ураження головного мозку

спостерігалось підвищення рівня нітриту на фоні інтактності рівня ET-1 і тенденції до зниження потік- залежної вазодилатації (ПЗВД) без розвитку розповсюдженої ЕД. У осіб із СФР і структурним ушкодженням головного мозку, без ознак церебральної атрофії спостерігалось значуще зниження рівня нітриту, підвищення рівня ET-1. У пацієнтів із церебральною атрофією легкого ступеня спостерігалися ознаки судинорухової ЕД за біохімічними показниками та даними компресійної проби.

У дванадцятому розділі роботи представлена оцінка впливу препарату L-аргінін на судиннорухову функцію у осіб із початковими проявами ХІМ. Цей розділ викладено на 18 сторінках машинописного тексту, його ілюстровано 9 таблицями та 14 рисунками. Лікування хворих с ХІМ показало, що курс терапії L-аргініном у добовій дозі 4 г протягом 10 днів дозволив значуще позитивно вплинути на суб'єктивний стан пацієнтів із початковими проявами ХІМ, судинорухову функцію ендотелію за даними компресійної проби та біохімічні показники. Крім того, застосування L-аргініну (Тівортіну) протягом 10 днів у порівнянні з плацебо дало можливість виділити групу пацієнтів, у яких була встановлена вірогідність покращення та навіть відновлення порушеної судинорухової функції ендотелію. Таким чином, застосування L-аргініну дає можливість не тільки покращити, відновити ендотеліальну функція, але і виділити осіб з потенційною ефективністю препаратів ендотеліопротективної дії з метою гальмування і попередження негативного впливу СФР на розвиток судинних подій.

Тринадцятий розділ – аналіз і узагальнення результатів дослідження.

14 висновків роботи витікають із проведеного дослідження і відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Автореферат висвітлює основні положення дисертаційної роботи.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Тріщинської М.А., хотілось би одержати відповіді на запитання та зробити зауваження:

1. Чи можна відносити хворих з початковими проявами ХІМ, якщо в них візуалізуються «німі» вогнища та лейкоареоз?
2. Чи оцінювали Ви ступінь вираженості атрофічного процесу в залежності від віку хворих?
3. Які лікарські препарати, крім L-аргініну, покращують ендотеліальну дисфункцію? Які ще профілактичні заходи, крім фармакотерапії, можна рекомендувати хворим з факторами судинного ризику для запобігання розвитку у них серцево-судинних подій?

На нашу думку, практичні рекомендації слід було б викласти більш конкретно.

Поставленні запитання та зауваження не мають принципового значення.

Таким чином, дисертаційна робота Тріщинської М.А. на тему «Судинорохова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань» є закінченим науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, новизною, методичним рівнем, практичним значенням, відповідає п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, стосовно докторських дисертацій за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Зав. відділу судинної патології
головного мозку ДУ ІНПН НАМН,
д-р мед. наук. професор

Т.С. Міщенко