

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби Герасимчук Вікторії Романівни «Клініко-патогенетичні особливості перебігу ішемічного інсульту та оптимізація лікувальної тактики в ранньому відновному періоді»

**Актуальність теми.** Робота є актуальною, так як присвячена цереброваскулярній хворобі, яка є однією з провідних причин смерті і інвалідизації старшої вікової групи населення планети. У світі щорічно виникає близько 17 млн. інсультів (до 1/3 випадків у віці 20-64 роки). Судинно-мозкові захворювання є третьою причиною смерті у світі (біля 6,7 млн. або 12% смертей) і другою в Україні (біля 90000 або 14% смертей).

Якщо ситуація кардинально не зміниться, то до 2030 року число померлих від інсульту на земній кулі досягне 12 млн., а жителів з наслідками інсульту – 70 млн. чоловік. Сьогодні в Україні реєструється 110-120 тис. інсультів у рік, 27% інсультів є повторними.

Експерти стверджують, що смерть і інвалідність в результаті інсульту загрожує кожному п'ятому жителю України. В Україні протягом перших 3 днів від початку захворювання помирає 30-40% пацієнтів, а протягом року – до 50%. В країнах Європи ці показники складають 10-17% і 28-32% відповідно, що вказує на важливість як якісної допомоги хворим з інсультом в гострий період, так і в наступних профілактичних міроприємствах (Зозуля І. С. і співавт., 2016).

Сьогодні залишається провідним в лікуванні хворих після перенесеного інсульту пошук нових можливостей для забезпечення найбільш ефективного відновлення втрачених функцій в моторній, чутливій сферах та, особливо, когнітивних порушень, які забезпечують якість життя.

**Метою дослідження** стало вдосконалення лікувальної тактики в пацієнтів у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту, базуючись на даних комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, лабораторного та інструментального обстеження.

Дисертант поставила перед собою **7 завдань**, серед яких основними є:

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості раннього відновного періоду первинного гемісферного атеротромботичного ІІ.
2. Дослідити характеристики когнітивних та емоційних порушень і їх взаємозв'язок із латералізацією інсульту в хворих у ранньому відновному періоді ІІ.
3. Вивчити стан артеріальної та венозної ланок церебральної гемодинаміки та дослідити їх вплив на когнітивну і емоційну сферу пацієнтів після перенесеного ІІ.
4. Дослідити рівень маркера пошкодження нейронів НСЕ та з'ясувати його прогностичну цінність для розробки критеріїв перебігу раннього відновного періоду ІІ та ймовірності прогресування ПІКІІ.
5. Оцінити особливості процесів енергетичного обміну, стану про- та антиоксидантних систем, їх взаємозв'язки із станом церебральної гемодинаміки та вплив на перебіг раннього відновного періоду ІІ.
6. Визначити особливості судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу в пацієнтів у ранньому відновному періоді первинного атеротромботичного ІІ.
7. Дослідити ефективність застосування холіну альфосцерату та вінкаміну в лікуванні хворих у ранньому відновному періоді ІІ.

Робота пов'язана з науковими програмами, планами, темами, НДР ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом комплексної НДР кафедри неврології та нейрохірургії на тему «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації 0115 U 007142).

**Автором дисертації використані загально-клінічне, клініко-неврологічне дослідження**, сучасні шкали (NIHSS, скандинавська, Ренкіна, індекс Бартел, MMSE, FAB, MoCA, HADS, ZSDS, ШАС), опитувальники (ОСХ), лабораторні дослідження, інструментальні методи та статистична обробка матеріалу.

Автор визначала функціональний стан нервової системи, когнітивні функції, емоційну сферу.

**Наукова новизна** отриманих результатів заключалась в тому, що дисертантом проведено комплексне дослідження особливостей розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих із правопівкульним та лівопівкульним атеротромботичним ІІ в динаміці раннього відновного періоду ІІ та їх взаємозв'язок із проявами неврологічного дефіциту, станом артеріальної та венозної ланок церебральної гемодинаміки і біохімічними показниками.

Автором вивчено залежність ступеня неврологічного дефіциту та КП від рівня маркера пошкодження нейронів НСЕ, на основі чого вперше визначено і обґрунтовано прогностичні критерії прогресування ПМКП залежно від початкового рівня НСЕ.

В роботі ґрунтовно досліджено стан про- та антиоксидантних систем та їх вплив на показники енергетичного обміну, стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та динаміку проявів неврологічного дефіциту, функціонального стану хворих і розладів когнітивної та емоційної сфери.

Автором дисертації вивчено та обґрунтовано ефективність комплексного застосування холіну альфосцерату та вінкаміну в ранньому відновному періоді ІІ, особливо на когнітивні та емоційні функції та профілактичну цінність їх застосування.

**Робота має велику практичну цінність**, особливо в лікувально-профілактичній направленості, захищених патентами.

Робота широко впроваджена в лікувально-діагностичний та педагогічний процеси на кафедрі неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківського національного медичного університету».

Дисертаційна робота доповідалась та обговорена на багатьох **державних та міжнародних наукових форумах** (більше 10).

За матеріалами дисертаційної роботи **опубліковано 20 наукових праць**, з яких 6 статей (5 одноосібних) у фахових виданнях, включених у міжнародні наукометричні бази (з них 1 у провідному закордонному виданні), 11 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 2 патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Структура дисертаційної роботи відповідає сьгоднішнім вимогам, викладена на 231 сторінках друкованого тексту складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Список використаних джерел включає 257 значень, з яких 161 написаних латиною. Робота ілюстрована 70 таблицями та 37 рисунками.

**Огляд літератури** включає 7 підрозділів, в яких автор стисло, зі знанням справи викладає епідеміологію ішемічного інсульту, сучасні уявлення про перебіг раннього відновного періоду ішемічного інсульту, особливості патогенезу та діагностики постінсультних когнітивних та емоційних порушень, стан енергетичного обміну, оксидантного стресу та антиоксидантної системи, роль нейронспецифічних білків при ІІ, стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та можливості лікування пацієнтів у ранньому відновному періоді ІІ.

Огляд написано грамотно, автор показала себе як добрий клініцист, науковець, аналітик. Зауважень немає.

Другий розділ присвячено «**Матеріалу і методам дослідження**». В ньому дисертант дає загальну характеристику обстежених хворих, методи обстеження, звертаючи увагу на детальне клініко-неврологічне обстеження, оцінку неврологічного дефіциту. Дуже детально описує методи і шкали оцінки когнітивних функцій, емоційного статусу, біохімічні методи дослідження.

Автор відзначає, що обстежувала 147 пацієнтів віком від 46 до 81 року, середній вік 63,0 роки, вказуючи, що діагноз ІІ встановлено у гострому періоді інсульту, відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу. У мене тут же запитання, чому не проводилося МРТ головного мозку в відновному періоді, адже діагноз міг помінятися (наступити геморагія, геморагічна трансформація), змінилась би тактика лікування?

Дисертант дає критерії включення, виключення. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. У мене знов питання, чому практично здорові особи, а не з ДЕ хоч І. ст. або в порівнянні з гострим періодом?

І ще одне питання – чому Ви рандомізували пацієнтів на групи відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу тільки за методиками лікування, а не право- і лівопівкульні, змішані II? Знову ж тут повинна була допомогти МРТ.

Хочу сказати, що ми сьогодні так багато уділяємо уваги цим шкалам, що не бачимо реальної картини хворих.

У Вас море шкал, показників, розрахунків, кореляцій, а узагальнюючих висновків з цього мало.

Дається локалізація II в басейнах СМА, ПМА, так чітко. А що, у вертебробазиллярній системі не було інсультів, не було мозочкових порушень? Дається характеристика суб'єктивного і об'єктивного статусу, функціонального стану хворих за шкалами (NIHSS, Бартел, Ренкін).

Далі описуються когнітивні порушення (відсутність, легкі, помірні, легка деменція, концентрація уваги, функції мови, комплексні команди, динамічний праксис, ускладнена реакція вибору і т.д.), а потім обстеження за МоСА і все співставляється зі здоровими людьми (КГ). Думаю, що це некоректно, краще було б порівнювати з гострим періодом.

Далі дається кореляція між проявами КП, станом неврологічного дефіциту та функціональним станом (за шкалами NIHSS, СШ, МоСА, MMSE) і говориться, що не виявлено залежності між оцінкою виконавчих функцій за FAB і неврологічного дефіциту та функціональних порушень. І це пояснюється ступенем нейрональної деструкції, і знову ж порівнюється з КГ.

Далі наводиться характеристика емоційних порушень при ЛПІ і ППІ і показується, що при ППІ було більше тривожності за даними різних шкал. Це ж саме спостерігалось і з депресією. Частіше виявлялась комбінація тривожності та депресії при правопівкульному інсульті.

Автор спостерігала комбінацію різних синдромів при ППІ.

Дисертант приходить до висновку, що для раннього відновного періоду II характерний широкий спектр емоційних порушень, що пов'язано з дисбалансом нейромедіаторів та порушенням функціональних зв'язків між фронтальною корою та базальними гангліями.

У підрозділі **«Стан церебральної гемодинаміки в хворих у ранньому відновному періоді»** автор доводить, що у всіх хворих виявлені гемодинамічно значущі (>50%) стенози екстракраніальних артерій. При чому «не спостерігали ізольованого стенотичного ураження однієї артерії»? Виявлена низька частота оклюзій ВСА (всього 1,4%) та відсутність оклюзії ЗагСА.

Автор робить висновок, що для хворих у ранньому відновному періоді гемісферного атеротромботичного ІІ характерні порушення церебральної гемодинаміки із зниженням швидкості кровоплину в магістральних артеріях головного мозку, які супроводжуються венозною гіперемією та підвищенням показників циркуляторного опору. Ці зміни сприяють наростанню проявів неврологічного дефіциту та КП, меншою мірою впливаючи на емоційну сферу, сприяючи появі симптомів депресії та апатії, не впливаючи на прояви тривожності.

4 Розділ дає характеристику **«Дослідження рівня маркерів пошкодження нейронів, енергетичного обміну, стану про- та антиоксидантних систем і судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу в хворих у ранньому відновному періоді ІІ»**.

В цьому розділі показано, що у ранній відновний період ІІ атеросклеротичного генезу спостерігається активація судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та інтенсифікація процесів оксидантного стресу із збільшенням концентрації продуктів окисно-модифікованих білків і зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, що впливає негативно на відновлення порушень функціонального стану хворих та когнітивних функцій.

5 розділ висвітлює **«Динаміку клінічних та лабораторних показників у хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту під впливом холіну альфосцерату та вінкаміну»**.

Обстежено 147 хворих, які розподілені на 4 групи: 1 – отримували базисну терапію; 2 – базисну терапію і холіну альфосцерат; 3 – базисну терапію і вінкамін; 4 – базисну терапію, холіну альфосцерат та вінкамін.

Обстеження проводилось в межах 1, 3 і 6 місяців.

Автором встановлено, що через 6 місяців збільшилася частка хворих із легкими порушеннями функціонального стану (до 28,9% проти 10,5% до лікування) та зменшилась до 7,9% проти 26,3% частка пацієнтів із помірно важкими порушеннями. Це підтверджено всіма шкалами.

Дослідження когнітивних функцій після проведеного лікування виявили зростання балів через 3 та 6 місяців, зокрема за субтестами «Концентрація уваги», «Комплексні команди», «Динамічний праксис», «Функції мови» вони мали позитивну динаміку і до кінця лікування не відрізнялись від КГ.

За даними автора у пацієнтів після проведеного лікування спостерігалось зменшення медіани тривожності позитивну сторону, особливо до 6 місяців, але все-таки вона була вищою, ніж в КГ.

Позитивна динаміка була і у хворих з депресією, проте до 6 місяця вона була вищою, ніж у КГ.

Автор спостерігала позитивні зміни і зі сторони церебральної гемодинаміки під впливом холіну альфосцерату та вінкаміну у вигляді незначного зростання швидкостей кровотоку в артеріях і зменшення венозного відтоку, проте ці зміни виявились вірогідними тільки в 3 та 4 групах. У 3 групі, що приймали тільки вінкамін, ці показники були нижчими. Спостерігалися позитивні реакції і в тонічних властивостях, в динаміці RI-індексу.

Це дало можливість стверджувати, що комбінація холіну альфосцерату та вінкаміну сприяє нормалізації церебральної гемодинаміки, зменшенню проявів венозного кровотоку.

Отриману автором позитивну динаміку і в дослідженні впливу цих 2 препаратів на процеси енергетичного обміну, маркерів нейрональної деструкції, стану про- та антиоксидантних систем і судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, що супроводжувалось зростанням активності процесів аеробного гліколізу, зменшенням проявів оксидантного стресу, зменшенням ступеня нейрональної деструкції та гіперактивації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» написано логічно, коротко, грамотно. Зауважень немає.

Автор ще раз підкреслює, що використання холіну альфосцерату та вінкаміну у хворих в ранньому відновному періоді II може забезпечувати нормалізацію енергетичного обміну нейронів шляхом активації процесів аеробного гліколізу та зниження інтенсивності процесів оксидантного стресу, що призводить до зменшення ступеня нейрональної деструкції і гіперактивації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу і, в свою чергу, таким чином сприяти більш ефективному відновленню після II із зменшенням проявів неврологічного дефіциту і розладів когнітивної та емоційної сфери.

**Висновків 8**, вони повністю витікають із суті дисертаційної роботи. 5 висновок складається із одного речення, що не бажано.

Автореферат відповідає змісту дисертаційної роботи.

У мене є декілька зауважень, які я вже висловив під час викладу відзиву. Це стосується перевантаженням різних шкал, які інколи практично повторюють дані інших; велика кількість розрахунків, статистичної обробки; велика кількість кореляційних співставлень, інколи не обґрунтованих.

Ці зауваженням не знижують цінності роботи.

Маю запитання:

1. Чому не проводилася нейровізуалізація (МРТ, СКТ, КТ) у відновний період? Чим підтверджували II – право-/лівопівкульний?
2. Чи були розбіжності діагнозу II в гострому і відновному періодах, чи була геморагічна трансформація на тлі лікування?
3. Чому за контроль взяли здорових осіб, а не хоч би дисциркуляторну енцефалопатію або порівняння з гострим періодом?
4. Рандомізація проведена на 4 групи за методом лікування, а не право-/лівопівкульні II?
5. Чому показуєте тільки СМА, ПМА, відсутні II в зоні ВБА, мозочкові порушення?

**Заключення.** Дисертаційна робота Герасимчук Вікторії Романівни «Клініко-патогенетичні особливості перебігу ішемічного інсульту та оптимізація лікувальної тактики в ранньому відновному періоді» за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є актуальною, закінченою, яка



присвячена уточненню діагностичних можливостей ішемічного інсульту у відновний період та оптимізації лікувальної тактики у вигляді застосування холіну альфосцерату та вінкаміну поодинокі та в комплексі.

В роботі проведені ґрунтовні дослідження змін показників рівня нейронспецифічних білків, стану про- та антиоксидантних систем, маркерів енергетичного обміну та судинно-тромбоцитарної ланки гемотазу у хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту та їх позитивна динаміка під час лікування.

Висвітлені дані про позитивний вплив комбінації холіну альфосцерату та вінкаміну на відновлення неврологічного статусу, когнітивних функцій, церебральної гемодинаміки та емоційної сфери.

Робота повністю відповідає вимогам п. 11 Постанови Кабінету Міністрів від 24.07.2013 за №567 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння наукового звання старшого наукового співробітника», які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук (доктора філософії), а її автор Герасимчук Вікторія Романівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

### **Офіційний опонент**

**Завідувач кафедри медицини невідкладних станів  
НМАПО імені П. Л. Шупика  
Засл. діяч науки і техніки України  
д. мед. н., професор**

**Зозуля І. С.**