

**Відгук офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Паснок Анжеліки Володимирівни на дисертаційну роботу
Сулій Людмили Миколаївни на тему:
«Комплексна нейропсихологічна та нейрофізіологічна діагностика
когнітивних порушень у хворих з хронічною ішемією головного мозку»,
що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби**

Актуальність теми дисертації, її зв'язок із державними та галузевими науковими програмами.

Одним із частих неврологічних симптомів, які зустрічаються в практичній діяльності лікаря-невропатолога є порушення когнітивних функцій. Оскільки останні пов'язані з інтегрованою діяльністю головного мозку в цілому, когнітивна недостатність закономірно розвивається при самих різноманітних вогнищевих і дифузних ушкодженнях головного мозку, особливо часто на фоні хронічної повільно прогресуючої ішемії. Відомо, що на сьогодні частота наявності помірних когнітивних порушень у осіб старшого віку сягає від 40 до 80 %. Сучасна тенденція до збільшення тривалості життя та відповідно до росту числа осіб похилого віку в популяції робить проблему ранньої діагностики та лікування когнітивних порушень крайнє актуальною для невропатологів і лікарів інших спеціальностей.

Однак, на сьогодні недостатньо висвітлені питання клінічних особливостей недементних когнітивних порушень (КП) у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку (ХІМ), можливості їх ранньої клінічної та інструментальної діагностики, недорогого й ефективного лікування. Особливої уваги потребує вивчення впливу та вагомості основних чинників КП на прогресування захворювання і можливостей немедикаментозних методів їх корекції у працівників розумової праці. Саме вирішенню вищевказаних завдань і присвячена дисертаційна робота Сулій Л.М., що і визначає наукове та практичне значення даної тематики.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертації, їх достовірність.

Дисертаційна робота Сулій Л.М. виконувалася в рамках двох науково-дослідних робіт ДУ «Інституту нейрохірургії імені А.П.Ромоданова НАМН України» за № державної реєстрації 0113U008373 та 0116U001031).

Робота базується на обстеженні 110 хворих із хронічною ішемією головного мозку та 22 умовно здорових осіб віком від 45 до 64, які склали контрольну групу.

Методи дослідження, що використані в роботі, є обґрунтовано адекватними та включали: клінічний та неврологічний огляд; нейропсихологічне тестування з використанням шкал для оцінки когнітивних функцій, проявів тривоги та депресії, професійної адаптації, якості життя пацієнтів із ХІМ; нейрофізіологічні – цифрова електроенцефалографія (ЕЕГ) з картуванням біоелектричної активності мозку, когнітивні викликані потенціали (КВП) Р300; нейровізуалізуючі методи – МРТ головного мозку; ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) з режимом кольорового доплерівського картування судин шиї та голови; методи статистичної обробки даних.

Клініко-параклінічне обстеження здійснено дисертанткою послідовно в порівнянні двох груп: контрольної та хворих із хронічною ішемією головного мозку, які знаходились на відновному лікуванні у відділенні реабілітації ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» та відділенні відновного лікування Лікарні для Вчених Національної академії наук України у 2013–2016 рр.

Поділ пацієнтів із ХІМ на дві клінічні групи в залежності від наявності чи відсутності стенотично-оклюзуючих уражень брахіоцефальних артерій згідно даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, а також розподіл їх на вікові підгрупи дозволив авторці з високою вірогідністю удосконалити метод раннього виявлення когнітивних порушень та професійної дезадаптації з деталізацією засад диференційної діагностики початкових та помірних когнітивних розладів, порушення соціальної адаптації, ступеня виразності проявів професійного вигоряння за певними блоками. Отримані

характеристики порівнювалися з відповідними показниками між групами та з групою контролю, що дало вірогідності результатам дослідження.

В роботі використані сучасні методи статистичної обробки даних дослідження, такі як: частотні характеристики отриманих показників, середні величини, оцінка їх варіабельності з проведенням оцінки статистичної значимості різниці між групами за t-критерієм, а також за критеріями Манна-Уїтні та χ^2 . Для вивчення сили та спрямованості між досліджуваними показниками проводили кореляційно-регресивний аналіз за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена (r), визначали відносний ризик впливу чиннику на розвиток події.

Інформативність комплексу методів дослідження, що використані в роботі та об'єм клінічного матеріалу є достатніми для обґрунтування висунутих авторкою наукових положень.

Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій, що сформульовані у дисертації, повнота їх викладу в наукових працях.

Дисертанткою вперше на ґрунті клінічних та інструментальних обстежень хворих із ХІМ проведена раціоналізація способу раннього виявлення когнітивних порушень та професійної дезадаптації з урахуванням результатів нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестування. В процесі проведених досліджень Сулій Л.М. розкрила характер патогенетичного зв'язку між окремими чинниками ризику та ступенем виразності когнітивних проявів у пацієнтів із ХІМ.

Авторка на основі проведення нейропсихологічних тестувань і дослідження току крові по магістральних артеріях голови (МАГ) встановила критерії диференційної діагностики початкових та помірних когнітивних розладів.

Сулій Л.М. продемонструвала доцільність застосування розробленої нею моделі прогнозування вірогідних відхилень від нормативних значень нейрофізіологічних показників КВП Р300 у пацієнтів із ХІМ з урахуванням доказово найбільш інформативних чинників ризику розвитку когнітивних розладів.

Важливість результатів дослідження для науки й практики, шляхи їх використання.

Результати проведеного дослідження уточнюють і доповнюють наукові уявлення про патогенетичні особливості розвитку, перебігу та лікування початкових та помірних когнітивних порушень, професійної дезадаптації у хворих на ХІМ, що дозволяє виокремлювати дану групу пацієнтів для проведення більш ефективної терапії. З метою раннього виявлення КП та стеження за ефективністю проведеної терапії дисертантка запропонувала та довела доцільність застосування нейропсихологічного та нейрофізіологічного тестувань, а також проведення дослідження когнітивних викликаних потенціалів Р300, які можуть здійснюватися як в амбулаторних так і в стаціонарних умовах.

Отримані результати роботи доводять необхідність проведення всього запропонованого комплексу психологічного тестування з подальшою об'єктивною їх оцінкою методами магнітно-резонансної томографії та ультразвукової доплерографії з метою подальшої цілеспрямованої та адекватної корекції відповідних порушень вищої психічної діяльності головного мозку.

Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм ведення хворих із початковими та помірними когнітивними порушеннями використовуються у клінічній практиці відділень ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та відділення відновного лікування Лікарні для Вчених НАН України, а науково-теоретичні положення дисертації включені до курсу лекцій на кафедрах нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика.

Зміст та оформлення дисертації.

Дисертація написана українською мовою, викладена на 156 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу, що присвячений матеріалам і методами дослідження, двом розділам власних досліджень, аналізу й узагальненню отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 213 посилань (із яких – 133 кирилицею та 80 латиницею). Робота ілюстрована 27 таблицями, 10 рисунками.

У вступі дисертантка чітко обґрунтувала актуальність теми, визначила мету та завдання дослідження, виклала новизну роботи, її теоретичне та практичне значення, окреслила особистий внесок у проведених дослідженнях і написанні роботи, а також подала інформацію про висвітлення результатів дослідження шляхом публічних виступів та проведення внутрішньої апробації.

«Розділі 1» - огляд літератури, викладений на 23 сторінках, відповідає загальній концепції дисертації. Загалом проаналізовано 213 джерел, із них 133 закордонних. Авторкою проведений детальний аналіз новітнього стану вивчення можливостей діагностики та лікування когнітивних розладів у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку. Розібрані можливості застосування та діагностики згідно вітчизняних та зарубіжних класифікацій, зокрема МКХ - 10, терміну «хронічна ішемія головного мозку». З'ясовані причинно-наслідкові зв'язки цереброваскулярної хвороби з когнітивними розладами, а також із клініко-синдромальними проявами у старших вікових категоріях.

Сулій Л.М. ретельно проаналізувала роль патоморфологічних змін мозкової тканини, артеріальної гіпертензії, ангіоспазму, гіпоксії мозкової тканини, механізму пошкодження нейронів у виникненні саме хронічної ішемії головного мозку за даними наявних наукових повідомлень.

Аналізуючи літературний огляд дисертантки розуміємо, що на сьогодні проблема когнітивних розладів у працездатного населення стає все більш актуальною, з огляду на необхідність соціальної адаптації даної категорії пацієнтів та надання їм високо диференційованої своєчасної допомоги вже на амбулаторному етапі.

У нас не виникло суттєвих зауважень при читанні даного розділу.

У «Розділі 2. Матеріали та методи дослідження», викладеному на 21 сторінці, подано характеристику обстежених клінічних груп пацієнтів. Також описані критерії включення та виключення із дослідження хворих. Авторкою виокремлена та проаналізована частота супутньої патології у обстежених пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку.

В розділі детально висвітлені методики дослідження, що були використані

(загально-клінічні та неврологічні, оцінка нейропсихологічного стану з використанням різних шкал, дуплексне сканування судин голови та ший, МРТ, цифрова електроенцефалографія, когнітивні викликані потенціали Р300), які є сучасними та цілком достатніми для вірогідних висновків.

Окремо авторкою описані методики немедикаментозного та медикаментозного лікування, що були обґрунтовано запропоновані нею внаслідок вивчення психоемоційного паттерну та когнітивного дефіциту у обстежених груп хворих.

Особливої уваги заслуговує детальне роз'яснення доцільності застосування в процесі обрахунку результатів дослідження сучасних методів математичної статистики та створення моделі математичного прогнозування з вихідним параметром когнітивних викликаних потенціалів Р300 на результати нейропсихологічного тестування у різних групах хворих із хронічною ішемією головного мозку.

«Розділ 3» (23 сторінки) присвячений детальному опису особливостей скарг, неврологічної симптоматики та виявлених авторкою різниць у частоті наявних неврологічних синдромів у пацієнтів із стенотично-оклюзуючим ураженням брахіоцефальних артерій та без (I та II клінічні групи відповідно).

Сулій Л.М. ретельно проаналізувала та співставила результати променевих методів дослідження пацієнтів із наявними клініко-неврологічними стадіями ХІМ, продемонструвавши різноскерованість процесів ураження різних ділянок мозку при цереброваскулярній хворобі.

Аналіз результатів ультразвукового дослідження МАГ засвідчили структурне ураження судин у хворих із стенозуючо-оклюзивним порушеннями кровотоку як за атеросклеротичним так і за гіпертензійним типом. Проте більш суттєві порушення току крові як у каротидному так і у вертебро-базиллярному басейнах спостерігались у хворих більш старших вікових груп.

У «Розділі 4» (24 сторінки) представлені результати нейропсихологічного тестування когнітивної функції хворих на хронічну ішемію головного мозку за різними шкалами. Застосування Монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA)

дозволило об'єктивно підтвердити порушення у хворих із ХІМ короткочасної пам'яті, оптико-просторового сприйняття та здатності до математичного обчислення. Проведений кореляційний аналіз продемонстрував зв'язок між зниженням кровотоку по МАГ, гіпертонічною ангіопатією та вираженістю змін за шкалою МоСА у всіх вікових групах.

Аналіз результатів Госпітальної шкали Тривоги та Депресії засвідчили про незначний відсоток (до 30 %) наявності вказаної патології у обстежених осіб розумової праці, проте ознаки професійної дезадаптації за результатами оціночних шкал на «Вигоряння» та «Професійну дезадаптацію» діагностовано у понад 70 % обстежених, що свідчить про негативний вплив ХІМ на професійні можливості осіб старших вікових груп.

Електроенцефалографічне дослідження, що проводила дисертантка виявило зниження амплітудних та просторових характеристик альфа-ритму та переважання бета-ритму у більшості пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку, проте без вірогідної статистичної різниці між групами.

Результати дослідження КВП за методикою випадково виникаючої події виявили найбільш значимі зміни в амплітудних показниках піків N2 та P300, які окреслюють процеси розпізнання, направленої уваги, об'єму оперативної пам'яті, що в значній мірі співпадало з результатами нейропсихологічних тестувань хворих із ХІМ.

Авторка засвідчила статистично значиму різницю латентного періоду піку P300 серед пацієнтів із стенозуючо-оклюзивним ушкодженням МАГ та без нього, що дозволило зробити практичний висновок про значну залежність амплітудно-часових показників слухових КВП від наявності стенозуючого атеросклерозу БЦА. Проте вираженість структурних змін за даними МРТ головного мозку не співпадала із подовженням латентного періоду основного кіркового піку. На ґрунті останнього висновку Сулій Л.М. довела, що вираженість вогнищевих ішемічних змін у обстеженого контингенту хворих із ХІМ не пов'язана із розвитком КП за рахунок існуючого індивідуального когнітивного резерву.

Важливим, на нашу думку, є також висновок дисертантки про наявність значного кореляційного зв'язку змін параметрів КВП Р300 із порушенням току крові (згідно даних ультразвукової доплерографії МАГ) саме по середній мозковій артерії, що може свідчити про переважний вплив на прогресування КП зниження току крові саме у каротидному басейні.

За допомогою аналізу кореляційних зв'язків всі обстежуваних параметрів авторка довела, що саме метод КВП Р300 є найбільш чутливим у виявленні початкових когнітивних змін у пацієнтів усіх обстежених груп, особливо це стосувалося оцінки зниження спрямованої уваги, що має вагомое практичне значення.

Запропонований авторкою курс комбінації базисної терапії з немедикаментозною реабілітацією пацієнтів із ХІМ виявив значну ефективність на корекцію когнітивних порушень через 3 та 6 місяців, що також підтверджувалось покращенням показників КВП Р300 у всіх обстежених групах.

Загалом розділ 4 продемонстрував обізнаність дисертантки в сучасних методах нейропсихологічного, ультразвукового доплерографічного, нейровізуалізаційного, електроенцефалографічного обстеження хворих, а також високу здатність до проведення клініко-математичного аналізу отриманих результатів. Проте, на нашу думку, слід було б розширити відомості про достовірність ефективності запропонованого авторського курсу терапії когнітивних порушень у робітників розумової праці старших вікових груп.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* (17 сторінок), Л.М.Сулій вдало робить підсумок результатів дослідження, демонструючи створену схему патогенетичної концепції розвитку та еволюції когнітивних порушень у хворих із хронічною ішемією головного мозку та представляє доказово обґрунтований алгоритм ведення і лікування даних хворих. Інформація, що наведена в даному розділі репрезентативна, широко порівнюється з результатами вітчизняних та зарубіжних праць.

Висновки, зроблені за результатами дослідження, витікають із змісту дисертації, узгоджуються із завданнями, лаконічно та грамотно сформульовані та

логічно завершують викладення матеріалу.

У роботі зустрічаються стилістичні та граматичні помилки (стор. 19, 20, 22, 32, 41, 63, 85, 89, 92, 104), а також помилки, що пов'язані з форматуванням тексту (стор. 4, 55, 70, 84). Під час аналізу роботи виник ряд зауважень:

- В українській мові відсутнє слово «скорлупа», слід замінити українським анатомічним аналогом «лушпина».
- Наведений Вами латинський анатомічний термін «corpus striatum» краще замінити на україномовний аналог - «смугасте тіло».
- Також в українській мові немає слова «корковий». В розумінні анатомічного перекладу назви з латинської мови слід використовувати слово «кірковий».

Однак, це не зменшує значення дисертаційної роботи Сулій Л.М.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

У процесі рецензування дисертаційної роботи у нас виникло декілька дискусійних запитань до дисертантки:

1. Чи впливав ступінь судинного ураження (за даними ультразвукової доплерографії МАГ) домінантної та недомінантної півкулі на вираженість когнітивних порушень у обстежених Вами хворих?
2. Чи порівнювали Ви когнітивні показники хворих із виключно атеросклеротичним ураженням МАГ із хворими з артеріальною гіпертензією? Якщо так, то в якій когорті обстежених визначався більший когнітивний дефіцит?
3. Чим слід на Вашу думку із ранньою діагностично-лікувальною метою обстежувати без самозвернення осіб старших вікових категорій на наявність когнітивної дисфункції (скажімо при профілактичних оглядах)?

Висловлені зауваження та поставлені запитання не знижують позитивної оцінки дисертаційної роботи Сулій Л.М. в цілому. В праці на підставі виконаних досліджень обґрунтовано низку наукових положень, що по-новому висвітлюють та поглиблюють дані про можливість покращення терапії когнітивних порушень у хворих із ХІМ.

Таким чином, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом досліджень і науковою новизною робота Сулій Людмили Миколаївни на тему: «Комплексна нейропсихологічна та нейрофізіологічна діагностика когнітивних порушень у хворих з хронічною ішемією головного мозку» містить нові дані по проблемах формування та вірогідної діагностики когнітивної дисфункції у хворих із хронічною ішемією головного мозку з подальшою доказовою оптимізацією лікувальної тактики вказаної категорії хворих, має теоретичне та практичне значення і відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – «Нервові хвороби».

**Офіційний опонент,
доктор медичних наук, професор,
завідуюча кафедрою невропатології
та нейрохірургії ФПДО Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України**

А.В.Паснок