

## Відгук

офіційного опонента д. мед. н., зав. відділу вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМНУ» Бачинської Н.Ю. на дисертаційну роботу Насонової Тетяни Іванівни «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю нервові хвороби.

### **Актуальність дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.**

Актуальність дисертаційної роботи полягає в вивченні розповсюдженої та нерідко фатальної патології – інсульту – у осіб середнього, похилого та старечого віку. Інсульт являється однією з основних причин фізичної, когнітивної, емоціональної і як наслідок соціальної неадекватності. Високий відсоток інвалідизації та смертності від інсульту, в тому числі в Україні, обумовлює актуальність вивчення різноманітних аспектів цієї патології.

Інсульт є важливим фактором ризику судинних когнітивних розладів від синдрому помірних когнітивних порушень до деменції. В той же час сучасними дослідженнями встановлено, що цереброваскулярні захворювання відіграють значну роль у розвитку та прогресуванні хвороби Альцгеймера і змішаної деменції. На сучасному етапі велика увага приділяється факторам ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а більшість судинних факторів ризику входить до складу метаболічного синдрому, який призводить до розвитку кардіо- та цереброваскулярних захворювань з їх тяжкими небажаними наслідками. Тому вивчення особливостей формування як гострих, так і хронічних цереброваскулярних захворювань на фоні метаболічного синдрому є актуальною задачею.

Таким чином, актуальність даної роботи обумовлюється тим, що у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу та хронічною церебральною ішемією на фоні метаболічного синдрому проведено клініко-неврологічні, лабораторні, нейропсихологічні, нейровізуалізаційні дослідження з визначенням особливостей динаміки функціонального стану в коротко-, середньо- і довготривалому часі, вивчення впливу метаболічного синдрому на формування функціонального дефіциту внаслідок гострого ішемічного інсульту в ранньому і пізньому відновному періоді; а також визначення особливостей застосування патогенетично обґрунтованого

лікування при гострому і хронічному судинному ураженні головного мозку при коморбідності з метаболічним синдромом.

За мету роботи поставлено удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування церебрального ішемічного інсульту при наявності метаболічного синдрому за допомогою визначення особливостей патогенетичних механізмів та перебігу ішемічного інсульту

Для досягнення мети окреслені задачі, серед яких ключовими були: вивчення, за даними нейровізуалізаційного дослідження, особливостей структурних змін головного мозку в гострому періоді ішемічного інсульту та при хронічній церебральній ішемії у пацієнтів з метаболічним синдромом; визначення основних біохімічних показників та стану вуглеводного обміну у хворих з церебральним інсультом та хронічною церебральною ішемією на фоні метаболічного синдрому; вивчення особливостей клінічного перебігу, структурних змін головного мозку та лабораторно-інструментальних показників пацієнтів в ранньому та пізньому відновному періодах ішемічного інсульту; вивчення клінічної ефективності терапії пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та метаболічним синдромом альфа-ліпоевою кислотою, 2-етил-6-метил-гідроксипіридину сукцинату та  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенілмасляної кислоти гідрохлориду, а також ефективність терапії 2-етил-6-метил-гідроксипіридину сукцинату та  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенілмасляної кислоти гідрохлориду при когнітивних порушеннях та психоемоційних розладах у пацієнтів з хронічною церебральною ішемією на фоні метаболічного синдрому.

Таким чином, актуальність обраного здобувачем напрямку наукових досліджень є беззаперечною, тема дисертаційної роботи є обґрунтованою та доцільною. Дисертацію виконано в межах наукових досліджень кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика: “ Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)” (№ держреєстрації 0108U002464).

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені в дисертації Насонової Тетяни Іванівни «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка,

діагностика, лікування і профілактика)» є достатньо обґрунтованими, підтверджені отриманими результатами.

В дослідження було включено 409 пацієнтів середнього, похилого та старечого віку з первинним ішемічним інсультом і хронічною цереброваскулярною патологією.

На підставі клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних даних хворі з цереброваскулярною патологією були поділені на 2 групи в залежності від наявності метаболічного синдрому: основна група - 285 пацієнтів з метаболічним синдромом, група порівняння - 124 пацієнта без метаболічного синдрому. У групу з гострим ішемічним інсультом увійшли 102 пацієнти: 53 жінки та 49 чоловіків з гострим ішемічним інсультом при метаболічному синдромі. У групу порівняння увійшло 34 пацієнти з гострим ішемічним інсультом без метаболічного синдрому: 18 жінок і 16 чоловіків. Серед пацієнтів основної групи з гострим ішемічним інсультом: 59 – атеротромботичний інсульт, 28 – кардіоемболічний інсульт, 15 – лакунарний інсульт. В групі пацієнтів без метаболічного синдрому було 23 хворих з атеротромботичним, 10 – з кардіоемболічним, 1 хворий – з лакунарним інсультом.

64 хворих, що перенесли ішемічний інсульт, з наявністю метаболічного синдрому у і 22 особи, що на момент ішемічного інсульту не мали метаболічного синдрому, увійшли групу довготривалого спостереження.

90 хворих (31 чоловіків та 59 жінок) з метаболічним синдромом та 41 пацієнт без метаболічного синдрому склали групу з хронічними ЦВЗ – дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) I, II, III стадії. Крім того, було виділено окрему групу пацієнтів з початковими порушеннями недостатності кровопостачання мозку (ППНКМ) (Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В., 1985) – 14 пацієнтів з МС та 12 пацієнтів без МС відповідного віку.

23 хворих з ішемічним інсультом при наявності метаболічного синдрому та ЦД 2 типу в складі комплексної медикаментозної терапії одночасно отримували альфа-ліпоеву кислоту і вітамінів групи В. Альфа-ліпоеву кислоту призначали по схемі: 600 мг в/в крапельно 10 днів, потім в таблетках 600 мг на добу (по 1 таблетці 2 рази на добу) – 10 днів. Бенфотіамін – щоденно по 2,0 мл в/м 10 днів, потім – по 1 таб 3 рази на добу 10 днів. 20 пацієнтів з первинним ішемічним інсультом при метаболічному синдромі і ЦД 2 типу, що склали контрольну групу, отримували медикаментозне лікування згідно протоколів, альфа-ліпоева кислота і бенфотіамін в лікуванні не застосовувались.

58 пацієнтів із метаболічним синдромом, із них 30 хворих із гострим ішемічним інсультом та 28 пацієнтів із ДЕ, на фоні базисного лікування

отримували 2-етил-6-метил-3-гідроксіпіридину сукцинат: в перші 5 днів по 100 мг двічі на добу внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину, з шостої доби 100 мг двічі на добу внутрішньом'язово і починаючи з 9 доби – пероральний прийом препарату по 2 таблетки (125 мг) двічі на добу. Контрольну групу - склали 20 хворих з ішемічним інсультом при МС і 16 пацієнтів з хронічними ЦВЗ при МС, які отримували лише стандарте лікування.

80 хворим з метаболічним синдромом проведено курс лікування  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенилмасляної кислоти гідрохлориду, із них 30 хворих в ранньому відновному післяінсультному періоді (препарат призначався по 250 мг тричі на добу протягом 21 дня) та 50 пацієнтів з хронічною цереброваскулярною патологією (препарат призначався по 250 мг тричі на добу протягом 28 днів). Контрольну групу склали 40 пацієнтів з метаболічним синдромом, із них в ранньому відновному післяінсультному періоді – 20 хворих, з хронічною цереброваскулярною патологією – 20 осіб, які в комплексному лікуванні не отримували  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенилмасляної кислоти гідрохлорид.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань застосовано, загально-клінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих; нейропсихологічне тестування; комплекс сучасних біохімічних досліджень, який включає визначення показників ліпідів, холестерину, індексу атерогенності, вмісту глюкози та інсуліну натще, глікозильованого гемоглобіну; методи нейровізуалізації із визначенням основних волюметричних характеристик (об'єм вогнищ ураження та кількісна оцінка товщини сірої речовини в окремих ділянках, об'єм сірої (кори) та білої речовини великих півкуль мозку, лобової, скроневої, тім'яної часток, гіпокампу, рівень гідратації, індекс гіпокампу); дуплексне сканування брахіоцефальних судин.

Статистична обробка матеріалів проводилась за допомогою сучасних програмних пакетів. При розрахунках було використано параметричний та непараметричний підходи, кореляційний, дисперсійний, регресійний аналізи, математичне моделювання.

Таким чином, автором були застосовані сучасні високоінформативні методи дослідження. Фактичний матеріал із результатами отриманих показників представлений у дисертаційній роботі у вигляді 124 таблиць та 66 рисунків (в тому числі фотографії МРТ об'ємів окремих структур головного мозку), що дозволяє критично оцінити обґрунтованість і достовірність результатів.

Автором сформульовано 14 висновків, які є вірогідними, достатньо обґрунтованими, об'єктивно висвітлюють обсяг дослідження, відповідають

поставленій меті та завданням дослідження, логічно впливають із фактичного матеріалу наукової роботи та мають теоретичне і практичне значення.

Дисертація викладена на 337 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літературних джерел включає 402 найменування, з яких 150 – кирилицею та 252 – латиницею.

Основні положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є логічними і обґрунтованими, про що свідчать необхідна кількість обстежених хворих, доцільне використання сучасних і високоінформативних клініко-інструментальних, нейровізуалізаційних, лабораторних та нейропсихологічних методів дослідження, якісна статистична обробка отриманих даних та високий науково-методичний рівень проведеного дослідження. Все вище зазначене дозволяє вважати наукові положення даної дисертації достовірними та обґрунтованими.

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

Наукова новизна роботи полягає в тому, що на основі комплексних клінічних, нейровізуалізаційних, нейропсихологічних та лабораторних методів дослідження визначено особливості гострих порушень мозкового кровообігу та раннього і пізнього відновного періоду у хворих з метаболічним синдромом.

Вперше вивчені структурно-морфометричні особливості головного мозку при гострому ішемічному інсульті, в ранньому та пізньому відновному періоді на фоні метаболічного синдрому.

Визначено кореляційний зв'язок між змінами об'ємів структур мозку, наявністю метаболічного синдрому та даними нейро-психологічного тестування.

На підставі результатів досліджень церебральної волюметрії у хворих з хронічними ЦВЗ визначено чинники розвитку когнітивних порушень та розроблено математичну модель прогнозування когнітивних розладів.

Визначені основні структури головного мозку, в яких відбуваються зміни при хронічній церебральній ішемії на фоні метаболічного синдрому та проведений кореляційний аналіз з результатами нейро-психологічного тестування.

Встановлено залежність когнітивного та психоемоційного стану від стану компенсації вуглеводного обміну (за даними глікозильованого гемоглобіну) у пацієнтів з хронічною ішемією мозку, що страждають на метаболічний синдром.

Показано доцільність визначення об'ємів гіпокампу, лобової частки кори головного мозку, розміру медіального лікворного простору, як маркерів когнітивних розладів у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями на фоні метаболічного синдрому.

### **Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.**

Результати дисертаційної роботи доповідались на конференціях, з'їздах, симпозіумах, а саме – на 14 конференціях (в тому числі міжнародних) за участі неврологів, сімейних лікарів, психіатрів, кардіоневрологів та спеціалістів з реабілітації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 35 робіт, серед яких – 26 статей, з них 19 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, у т.ч. 17 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 2 статті у закордонних наукометричних виданнях. Опубліковано також 9 тез в матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, у тому числі і міжнародних.

Опубліковані роботи та автореферат дисертації повністю відображають одержані здобувачем результати та викладені в дисертації наукові положення.

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

Розроблені критерії комплексної діагностики та методи лікування гострих та хронічних цереброваскулярних порушень у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Показано доцільність визначення об'ємів гіпокампу, лобової частки кори головного мозку, розміру медіального лікворного простору, як маркерів когнітивних розладів у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями на фоні метаболічного синдрому.

За рекомендаціями дисертанта, пацієнтам з метаболічним синдромом необхідно проводити оцінку стану вуглеводного обміну з метою виявлення маркерів його порушення з урахуванням клініко-неврологічного дефіциту для оптимізації лікування гострих та хронічних цереброваскулярних захворювань.

Запропоновано патогенетично обґрунтоване лікування із застосуванням альфа-ліпоевої кислоти, етіл-метил-гідроксипіридину сукцинату та фенібуту у лікуванні гострих та хронічних цереброваскулярних розладів у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Результати дослідження використовуються в практичній роботі неврологічних відділень та навчальних закладів України.

### **Структура і зміст дисертації.**

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу, що характеризує матеріали та методи дослідження, 5 розділів досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список літературних джерел налічує 402 найменувань, з яких 150 – кирилицею та 252 – латиницею. Фактичні результати роботи представлені у вигляді 124 таблиць та 66 рисунків.

**Вступ** чітко та повно доводить актуальність обраної теми. Здобувач змістовно показала велику актуальність даної проблеми, логічно обґрунтувала мету дослідження, яка сформульована чітко і відповідає обсягу проведених досліджень. Методично вірно означені об'єкт та предмет дослідження, правильно вибрані методики – відповідно до визначеної мети. У вступі також викладено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, відомостей про апробацію та впровадження результатів дослідження. Особистий внесок здобувача визначений конкретно.

**Основна частина** дисертації розпочинається з огляду літератури за темою та обрання напрямів дослідження. **В огляді літератури** дисертант глибоко та всебічно дослідила основні етапи розвитку наукової думки з проблеми гострої та хронічної цереброваскулярної патології на фоні метаболічного синдрому, проаналізувала останні роботи з предмету дослідження, співставила різні точки зору на певні наукові питання, узагальнила та висвітлила основні напрямки, які потребують подальшого вивчення.

Огляд літератури складається з 5-ти підрозділів, в ньому представлені сучасні уявлення щодо проблеми метаболічного синдрому (епідеміологія, дефініція, критерії діагностики, гендерні відмінності, фактори ризику, вплив на формування та розвиток атеросклерозу та серцево-судинних захворювань), зроблено акцент на проблемі метаболічного синдрому як сукупності факторів ризику судинно-мозкових захворювань і, зокрема, ішемічного інсульту, висвітлено вплив метаболічного синдрому та окремих його складових на розвиток та клінічний перебіг гострого ішемічного

інсульту (підрозділ 1.1.), представлені особливості ураження головного мозку при цукровому діабеті, як одного із складових метаболічного синдрому, вплив порушень глікозильованого гемоглобіну на розвиток та перебіг цереброваскулярних захворювань (підрозділ 1.2), вплив метаболічного синдрому на розвиток когнітивних і психо-емоційних порушень в ранній та пізній післяінсультний період (підрозділ 1.3), вплив метаболічного синдрому на формування та клінічний перебіг хронічних цереброваскулярних захворювань з урахуванням характеру когнітивних змін у віковому аспекті (підрозділ 1.4), стан церебральної гемодинаміки, нейровізуаліційні, когнітивні та психоемоційні зміни при метаболічному синдромі (підрозділ 1.5).

Здобувач чітко резюмувала ті сторони проблеми, які залишилися невирішеними і визначила місце свого дослідження у їх розв'язанні. Огляд літератури написаний грамотно, добре сприймається, яскраво підкреслює ерудицію та широку обізнаність автора з теми дисертації. Здобувач опрацювала велику кількість іноземних та вітчизняних джерел, що дозволило провести глибокий аналіз стану обраної наукової проблеми в світі.

*У другому розділі* «Матеріали та методи дослідження» (розділ 2) наведена загальна характеристика обстежених пацієнтів (підрозділ 2.1) та методи дослідження (підрозділ 2.2).

В дослідження було включено 409 пацієнтів середнього, похилого і старечого віку з первинним ішемічним інсультом і хронічною цереброваскулярною патологією.

На підставі клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних даних хворі з цереброваскулярною патологією були поділені на 2 групи в залежності від наявності метаболічного синдрому: основна група - 285 пацієнтів з метаболічним синдромом, група порівняння - 124 пацієнта без метаболічного синдрому. У групу з гострим ішемічним інсультом увійшли 102 пацієнти: 53 жінки та 49 чоловіків з гострим ішемічним інсультом при метаболічному синдромі. У групу порівняння увійшло 34 пацієнти без метаболічного синдрому з гострим ішемічним інсультом: 18 жінок і 16 чоловіків. Серед пацієнтів основної групи з гострим ішемічним інсультом: 59 – атеротромботичний інсульт, 28 – кардіоемболічний інсульт, 15 – лакунарний інсульт. В групі пацієнтів без метаболічного синдрому було 23 хворих з атеротромботичним, 10 - з кардіоемболічним, 1 хворий - з лакунарним інсультом. Діагноз ішемічного інсульту визначали згідно МКХ-Х, «Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт» та «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична

допомога, медична реабілітація)», а підтип інсульту – за критеріями Міжнародної етіопатогенетичної класифікації ішемічного інсульту TOAST. Для діагностики метаболічного синдрому використовували критерії Міжнародної федерації діабету (IDF), Американської кардіологічної асоціації (АНА) та Національного інституту серця, легенів та крові (NHLBI) (2005 року).

64 хворих, що перенесли ішемічний інсульт, з наявністю метаболічного синдрому у і 22 особи, що на момент ішемічного інсульту не мали метаболічного синдрому, увійшли групу довготривалого спостереження.

90 хворих (31 чоловіків та 59 жінок) з метаболічним синдромом та 41 пацієнтів без метаболічного синдрому склали групу з хронічними цереброваскулярними захворюваннями – дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) I, II, III стадії. Крім того, було виділено окрему групу пацієнтів з початковими порушеннями недостатності кровопостачання мозку (ППНКМ) (Максудов Г.А., 1975; Шмидт Е.В., 1985) – 14 пацієнтів з МС та 12 пацієнтів без МС відповідного віку.

23 хворих з ішемічним інсультом при наявності метаболічного синдрому та ЦД 2 типу в складі комплексної медикаментозної терапії одночасно отримували альфа-ліпоєву кислоту і вітамінів групи В. Альфа-ліпоєву кислоту призначали по схемі: 600 мг в/в крапельно 10 днів, потім в таблетках 600 мг на добу (по 1 таблетці 2 рази на добу) – 10 днів. Бенфотіамін – щоденно по 2,0 мл в/м 10 днів, потім – по 1 таб 3 рази на добу 10 днів. 20 пацієнтів з первинним ішемічним інсультом при метаболічному синдромі і ЦД 2 типу, що склали контрольну групу, отримували медикаментозне лікування згідно протоколів, альфа-ліпоєва кислота і бенфотіамін в лікуванні не застосовувались.

58 пацієнтів із метаболічним синдромом, із них 30 хворих із гострим ішемічним інсультом та 28 пацієнтів із ДЕ, на фоні базисного лікування отримували 2-етил-6 метил-3-гідроксіпіридину сукцинат: в перші 5 днів по 100 мг двічі на добу внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізрозчину, з шостої доби 100 мг двічі на добу внутрішньом'язово і починаючи з 9 доби – пероральний прийом препарату по 2 таблетки (125 мг) двічі на добу. Контрольну групу - склали 20 хворих з ішемічним інсультом при МС і 16 пацієнтів з хронічними ЦВЗ при МС, які отримували лише стандарте лікування.

80 хворим з метаболічним синдромом проведено курс лікування  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенилмасляної кислоти гідрохлориду, із них 30 хворих в ранньому відновному післяінсультному періоді (препарат призначався по 250 мг тричі на добу протягом 21 дня) та 50 пацієнтів з хронічною цереброваскулярною

патологією (препарат призначався по 250 мг тричі на добу протягом 28 днів). Контрольну групу склали 40 пацієтів з метаболічним синдромом, із них в ранньому відновному післяінсультному періоді – 20 хворих, з хронічною цереброваскулярною патологією – 20 осіб, які в комплексному лікуванні не отримували  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенилмасляної кислоти гідрохлорид.

В підрозділі 2.2 представлені методи дослідження пацієнтів.

Було проведено оцінку метаболічного статусу пацієнтів, клініко-неврологічного обстеження хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу та хронічними цереброваскулярними захворюваннями, дослідження вуглеводного, ліпідного обміну, дуплексне сканування судин, нейровізуалізаційне обстеження.

Особлива увага приділялася методам оцінки метаболічного статусу пацієнтів з визначенням біохімічних маркерів метаболічного синдрому: глюкози крові, ліпідограми, холестерину, тригліцеридів, сечовини, креатиніну, трансаміназ, загального білку, білірубіну, тимолової проби (підрозділ 2.2.1). Для дослідження вуглеводного обміну проводилось визначення рівня глюкози в плазмі крові натще, вміст глюкози та інсуліну крові натще з розрахуванням індексу НОМА, та глікозильованого гемоглобіну (підрозділ 2.2.2). Вміст загального холестерину і тригліцеридів в сировотці крові визначався за допомогою ферментних наборів фірми “Human” на автоаналізаторі “Airone-200” (США). ХС ЛПВЩ визначали тим же способом, що і загальний холестерин, після осадження із сировотки ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) (підрозділ 2.2.3).

При клініко-неврологічному обстеженні пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу та хронічною церебральною ішемією (підрозділ 2.2.4) застосовувалися Шкала Інсульту Національного інституту Здоров'я; Скандинавська шкала, Модифікована Шкала Ренкіна, Індекс Бартеля. Підтип ішемічного інсульту встановлювався згідно критеріїв TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment).

Для нейропсихологічного дослідження було застосовано: коротку шкалу психічного статусу (Mini-mental State Examination – MMSE); Монреальську шкалу когнітивної оцінки (MoCA); батарею тестів для дослідження лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery – FAB); спеціальне експериментально-психологічне завдання з використанням таблиць Шульте; Шкалу стадій розвитку деменцій (CDR); Шкалу ішемії Хачинського; Шкали депресії Гамільтона та Бека; Шкалу особистісної та реактивної тривожності.

Дуплексне сканування брахіоцефальних судин проводилось на апараті Imagic Angile ('KONTRON', Франція).

При МРТ дослідженні головного мозку (257 хворих, із них 156 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом і у відновному періоді ГПМК та 101 пацієнт з хронічними ЦВЗ) визначалась наявність вогнищ, ступінь гідратації мозку, розширення шлуночкової системи та інше.

52 пацієнтам з хронічною цереброваскулярною патологією (23 пацієнтів з МС, 15 пацієнтів без МС та 15 – практично здорових осіб) стан головного мозку та його лікворної системи оцінювали за допомогою метода волюметрії (вимірювання об'ємів різних структур мозку) на МРТ сканері Toshiba Vantage Titan 1,5 Тл. При аналізі отриманих даних оцінювали наступні параметри: об'єм речовини мозку, об'єм білої речовини мозку, об'єм сірої речовини мозку, кількість інфарктів, об'єм інфарктів, об'єм кори лобної долі, об'єм кори темпоральної (скроневої) долі, об'єм білої речовини лобної долі, об'єм білої речовини темпоральної (скроневої долі), об'єм бокових шлуночків, об'єм гіпокампів, об'єм лейкоареозу, площу мозолистого тіла.

67 пацієнтам з гострими та хронічними судинними захворюваннями головного мозку дослідження проводили на 1,5 Тл МРТ-системі MAGNETOM Avanto 1.5T апараті SQ виробництва Siemens. Було визначено наявність та розміри вогнищ, диференціацію сірої та білої речовини; вимірювалась товщина сірої речовини у лобних і тім'яних частках; ступінь гідратації мозку, розмір гіпокампу праворуч і ліворуч в аксіальній, корональній та сагітальній проєкціях; розміри бокових шлуночків мозку праворуч і ліворуч: передній ріг, тіло, задній ріг; розмір третього шлуночка мозку; індекс гіпокампу; медіальний, латеральний та верхній перигіпокампальний індекси.

Статистичну обробку матеріалів проводили при допомозі програмних пакетів Open Office, GNU Octave. При розрахунках було використано середню арифметичну та середню похибку середньої величини, медіану та інтерквартильний розмах, t-критерій Стюдента, критерії Манна-Уїтні та Вілкоксона, коефіцієнти кореляції Пірсона (r) та Спірмена (p), відносний ризик, однофакторний дисперсійний аналіз та інші. Була розроблена лінійна регресійна модель, в якій кінцевий результат відображав кількісну характеристику волюметричних показників головного мозку.

Завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження, обраних дисертантом, робота відрізняється сучасним і високим науковим рівнем. В цілому, матеріал цього розділу свідчить про зрілість здобувача як наукового дослідника.

*Третій розділ* дисертації присвячений клінічним особливостям,

нейровізуалізаційним і лабораторним характеристикам та функціональним наслідкам гострого ішемічного інсульту у пацієнтів з метаболічним синдромом. В підрозділі 3.1 представлена характеристика пацієнтів і патогенетичні механізми розвитку ішемічного інсульту в залежності від наявності метаболічного синдрому. В підрозділі 3.2 проаналізовано клінічні особливості гострого періоду атеротромботичного інсульту при метаболічному синдромі. В підрозділі 3.3 виділені клінічні особливості гострого періоду кардіоеMBOLічного інсульту у пацієнтів з метаболічним синдромом. В підрозділі 3.4 представлені результати нейровізуалізаційних досліджень пацієнтів з гострими ішемічними інсультами.

**Четвертий розділ** присвячений факторам ризику виникнення ішемічного інсульту у хворих з метаболічним синдромом. Проаналізовано роль складових метаболічного синдрому у виникненні ішемічного інсульту (підрозділ 4.1), основні характеристики пацієнтів з хронічними цереброваскулярними захворюваннями як групи ризику розвитку ішемічного інсульту (підрозділ 4.2), особливості когнітивних функцій та клініко-лабораторних показників при початкових цереброваскулярних порушеннях у хворих з метаболічним синдромом (підрозділ 4.3), клінічні особливості хронічних цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з метаболічним синдромом (підрозділ 4.4), когнітивні та психо-емоційний стан у хворих з хронічними цереброваскулярними захворюваннями при метаболічному синдромі (підрозділ 4.5), структурно-морфометричні особливості хронічних цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з метаболічним синдромом (підрозділ 4.6). Проведено визначення стану гіпокампу (підрозділ 4.7), об'ємів окремих церебральних структур за допомогою МРТ–сканування у пацієнтів з хронічними цереброваскулярними захворюваннями на фоні метаболічного синдрому (підрозділ 4.8). Представлені результати автоматизованого лінійного моделювання залежності когнітивних функцій від волюметричних показників головного мозку (підрозділ 4.9). Підрозділ 4.10 присвячений вивченню цереброваскулярних порушень при метаболічному синдромі за допомогою клініко-нейровізуалізаційного обстеження.

**В п'ятому розділі** – представлено клініко-нейровізуалізаційні та лабораторні особливості ішемічного інсульту при метаболічному синдромі і цукровому діабеті 2 типу. Нейровізуалізаційні дослідження показали достовірне зменшення товщини кори в лобній і тім'яній частках та зменшення індексу гіпокампу у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом з ЦД 2 типу і МС та у пацієнтів з МС в порівнянні з пацієнтами без МС. За отриманими даними, перебіг ішемічного інсульту при ЦД 2 типу і

метаболичному синдрому більш важкий в порівнянні з групами без ЦД, а вимірювання товщини кори лобової і тім'яної часток та індексу гіпокампу свідчить про те, що інсульт відбувався на фоні атрофічних явищ головного мозку.

**Шостий розділ** присвячений клінічним та нейровізуалізаційним особливостям раннього та пізнього відновного періоду ішемічного інсульту у пацієнтів з метаболічним синдромом. Представлена характеристика пацієнтів раннього і пізнього відновного періоду ішемічного інсульту при коморбідності з метаболічним синдромом, оцінено вплив метаболічного синдрому на формування функціонального дефіциту у відновному періоді ішемічного інсульту (підрозділ 6.1). Вивчені особливості когнітивних та психоемоційних розладів у відновному періоді ішемічного інсульту у пацієнтів з метаболічним синдромом (підрозділ 6.2). Проаналізовано нейровізуалізаційні характеристики раннього і пізнього відновного періоду (підрозділ 6.3). Автоматизоване лінійне моделювання за даними всієї вибірки показало, що об'єм білої речовини лобової частки та об'єм лівого гіпокампу впливали на результати дослідження за когнітивними шкалами.

Показано, що у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт на фоні метаболічного синдрому через 3 місяці і 12 місяців достовірно частіше зустрічались виражені функціональні порушення, зміни неврологічного статусу, затримка відновлення та ознаки інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна. Отримані дані свідчать про затримку відновлення в ранньому періоді після інсульту пацієнтів з метаболічним синдромом.

**Сьомий розділ** – лікування. Представлено вплив курсового прийому 2-етил-6-метил-гідроксипіридину сукцинату на клінічний перебіг гострих ішемічних інсультів на фоні метаболічного синдрому, лабораторні показники та запобігання розвитку ускладнень (підрозділ 7.1), а також на когнітивні і психоемоційні розлади у пацієнтів з хронічними цереброваскулярними захворюваннями при метаболічному синдромі (підрозділ 7.2). В підрозділі 7.3 проаналізовано ефективність лікування  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенілмасляної кислоти гідрохлориду когнітивних, психоемоційних порушень і патологічної втоми у відновному періоді ішемічного інсульту у хворих з метаболічним синдромом. Підрозділ 7.4 присвячений застосуванню альфа-ліпоєвої кислоти та вітамінів групи В у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом при наявності цукрового діабету 2 типу і метаболічного синдрому. Підрозділ 7.5 –

корекція когнітивних і психоемоційних розладів у пацієнтів з хронічними ЦВЗ  $\gamma$ -аміно- $\beta$ -фенілмасляної кислоти гідрохлориду.

В заключенні дисертант аналізує та узагальнює отримані результати, підводить підсумок проведених досліджень і обґрунтовує висновки роботи. Автор розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів.

**Висновки** у кількості 14 є обґрунтованими, впливають із змісту роботи, поставленої мети та завдань дослідження.

Здобувачем наведені **практичні рекомендації** щодо використання результатів дослідження в практичній діяльності.

### **Загальний висновок.**

За своїм планом робота відповідає встановленим вимогам ВАК України до докторських дисертацій. Дослідження проведене на високому методичному рівні з використанням адекватних та сучасних діагностичних і статистичних методик, що відповідають меті роботи. На етапі планування роботи дисертант врахував основні правила біоетики, що підтверджено висновком комітету з біоетики.

Поставлені здобувачем мета і завдання дисертаційної роботи вирішені.

Принципових зауважень до змісту дисертаційної роботи немає.

В той же час при загальному позитивному сприйнятті дисертаційної роботи звертають на себе увагу деякі повторення, неточності, окремі технічні помилки.

В порядку дискусії хочу запропонувати дисертанту наступні запитання.

- Ураження яких структур головного мозку при інсульті призводять до найбільш виражених когнітивних змін і як результати Ваших досліджень співвідносяться з даними інших дослідників?
- Яка, на Вашу думку, практична цінність методики виміру об'єму гіпокампу?
- Які ключові особливості судинного когнітивного дефіциту в залежності від стадії когнітивного дефекту?
- Які підходи до лікування судинних когнітивних порушень можуть бути запропоновані в залежності від ступеню когнітивних змін ?

## **ВИСНОВОК.**

Дисертаційна робота Насонової Тетяни Іванівни «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну проблему поглиблення уявлень щодо патогенезу цереброваскулярних захворювань при коморбідності з метаболічним синдромом, підвищення ефективності діагностики, лікування і профілактики церебрального ішемічного інсульту та хронічної цереброваскулярної патології на фоні метаболічного синдрому.

Актуальність теми дисертації, наукова новизна, високий методичний рівень, обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків, рекомендацій, їх теоретичне та практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Насонової Тетяни Іванівни «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а сам дисертант заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби.

Доктор медичних наук,  
зав. відділу вікової фізіології та  
патології нервової системи  
ДУ «Інститут геронтології  
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ»

Н.Ю.Бачинська