

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Гриб В.А. на дисертацію Насонової Т.І. «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми. Докторська дисертація Насонової Тетяни Іванівни «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» присвячена актуальній проблемі неврології – уточненню патогенетичних особливостей і удосконаленню діагностичних критеріїв гострих та хронічних форм цереброваскулярних захворювань у хворих з метаболічним синдромом, базуючись на багатофакторному клініко-параклінічному дослідженні.

Добре відомі основні фактори ризику виникнення цереброваскулярної патології, пов'язаної з інсультом та порушенням когнітивних функцій: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння та ін., що є основою для діагностики метаболічного синдрому (МС). Відомо, що поєднання складових МС супроводжується ризиком розвитку інсульту в 50% на протязі 6 років.

Актуальність проблеми пов'язана зі збільшенням питомої ваги МС серед населення – до 24%, високим атерогенним потенціалом ЦД у розвитку церебральних, кардіальних, судинних ускладнень. У випадках успішного лікування МС ризик інсульту скорочувався в середньому до 19% у чоловіків і 30% у жінок. А особливістю перебігу ішемічних ЦВЗ на фоні МС є їх відносна «злоякісність» і необхідність моніторингу та корекції багатьох важливих параметрів

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених патогенезу, діагностиці, клініці та лікуванню цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), залишаються невирішеними питання пріоритетних компонентів синдрому інсулінорезистентності, які асоціюються з ураженням головного мозку, а також впливу МС на вираженість неврологічних порушень в цій категорії хворих, найбільш значущих чинників ризику когнітивних порушень у пацієнтів з гострими та хронічними ЦВЗ формами при МС, питання щодо взаємозв'язку в цієї когорти пацієнтів структурних особливостей головного мозку і когнітивно-емоційних порушень, а також удосконалення тактики лікування даних розладів. Всі ці питання були предметом розгляду дисертаційної роботи Т.І. Насонової.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом НДР в межах науково-дослідної роботи 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.

Мета дослідження – удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування церебрального ішемічного інсульту при наявності метаболічного синдрому, базуючись на визначенні особливостей патогенетичних механізмів та перебігу ішемічного інсульту.

Завдання роботи відповідають меті, окреслюють необхідність ретельного аналізу даних клініко-лабораторного, інструментального (визначення особливостей функціональних і структурних змін головного мозку) та нейропсихологічного дослідження пацієнтів з первинним ішемічним інсультом при наявності метаболічного синдрому, а також даних комплексного дослідження з визначенням структурно-волюметричних змін головного мозку пацієнтів з хронічними ЦВЗ як групи ризику первинного ішемічного інсульту при наявності МС.

Об'єкт дослідження: ішемічний інсульт при метаболічному синдромі.

Предмет дослідження: клінічні та параклінічні характеристики у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом і хронічними цереброваскулярними захворюваннями.

Дисертанткою застосовані сучасні **методи дослідження**, які є адекватними щодо поставлених завдань та високо інформативними. Це загальноклінічне (зокрема ліпідограма, індекс НОМА, HbA1c), неврологічне обстеження з використанням шкал: NIHSS; Скандінавської шкали – SS; Європейської шкали інсульту - ESS; модифікованої шкали Ренкіна – МШК; індексу Бартела – ІБ; критеріїв TOAST; короткої шкали оцінки психічного статусу - MMSE; Монреальської шкали когнітивних обстежень – МОСА; батареї лобної дисфункції – FAB; шкали астеничного стану; шкали стадій розвитку деменцій - CDR; ішемічної шкали Хачинського; таблиць Шульте; шкали депресії Гамільтона - HRDS; шкали депресії Бека; шкали Спілбергера-Ханіна; рейтингової шкали тривоги Гамільтона – HARS; коректурної проби – літерного варіанту В.Н. Аматуні; МРТ, КТ з визначенням основних волюметричних характеристик (об'єм вогнищ ураження, товщина сірої речовини в окремих ділянках, об'єм сірої (кори) та білої речовини великих півкуль мозку, лобової, скроневої, тім'яної часток, гіпокампу, рівень гідратації, визначення індексу гіпокампу), дуплексного сканування брахіоцефальних судин; статистичної обробки отриманих показників.

До найбільш значущих положень **наукової новизни отриманих автором результатів** можна віднести наступні. Вперше здійснено комплексне дослідження (клініко-неврологічних, лабораторних, структурно-волюметричних, нейропсихологічних характеристик) хронічних ЦВЗ як групи ризику ішемічного інсульту при МС, а також, продовжуючи тему, комплексне вивчення цих же характеристик у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом при наявності МС.

Вперше показано, що клінічний перебіг атеротромботичного і кардіоемболічного інсультів при МС супроводжується атрофією кори лобової і тім'яної часток, зменшенням індексу гіпокампу і статистично більш вираженими порушеннями неврологічного статусу та більшим об'ємом церебральних гемісферних інфарктів у порівнянні з пацієнтами без МС.

На підставі результатів досліджень церебральної волюметрії у хворих з хронічними ЦВЗ визначено чинники розвитку КП та розроблено математичну модель прогнозування когнітивних розладів у пацієнтів з ЦВЗ при МС. Поглиблено уявлення про патофізіологічні механізми розвитку когнітивних та психоемоційних порушень при хронічних ЦВЗ залежно від наявності МС.

Визначено, що у пацієнтів з ЦВЗ при наявності МС розвивається атрофія в лобовій, скроневій і тім'яній частках мозку. Вперше запропоновано використовувати визначення об'єму гіпокампу, об'єму кори лобової частки і білої речовини головного мозку, а також розмір медіального лікворного простору, як маркерів когнітивних розладів у пацієнтів з ЦВЗ та МС.

Вперше показано, що ранній і пізній відновний період у хворих з МС проявляється затримкою відновлення функцій, частішою інвалідизацією і супроводжується наявністю атрофії кори лобової і скроневої часток.

Вперше вивчені частота виникнення астенічних і психоемоційних розладів та їх вплив на клінічний перебіг відновного періоду ішемічного інсульту на фоні МС і їх взаємозв'язок із показниками нейровізуалізаційних досліджень мозку.

Вперше вивчений когнітивний, психоемоційний стан та нейровізуалізаційні характеристики залежно від рівня HbA1c у пацієнтів з хронічними ЦВЗ при МС.

Вперше проведена оцінка ефективності альфа-ліпоєвої кислоти, бенфотіаміну, етиметилгідроксипіридину сукцинату та γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлориду у пацієнтів з ішемічним інсультом та хронічними ЦВЗ при МС з урахуванням досліджуваних характеристик.

Вищенаведені положення наукової новизни не викликають заперечень.

Практичне значення отриманих результатів. Визначена необхідність оцінки стану структурно-морфометричних показників головного мозку та маркерів порушення вуглеводного обміну з урахуванням клініко-неврологічного та психоневрологічного дефіциту для оптимізації лікування та визначення прогнозу захворювання у пацієнтів з гострими ЦВЗ при МС. Особливості нейровізуалізаційних змін мозку в пацієнтів з гострими та хронічними ЦВЗ та МС необхідно враховувати при розробці патогенетично обґрунтованих методів фармакологічної корекції з метою відновлення функціонального стану мозку і підвищення ефективності лікування.

Встановлено доцільність визначення об'ємів гіпокампу, лобової частки кори головного мозку, індексу гіпокампу, розміру медіального лікворного простору з метою визначення прогнозу когнітивно-емоційних розладів у пацієнтів з ЦВЗ при МС.

Своєчасне виявлення ознак астенічних і психоемоційних розладів (післяінсультна патологічна втома, тривога, депресія) та призначення лікування покращує якість життя хворих на ішемічний інсульт при МС.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення усіх досліджень виконано за період з 2007 по 2016 рр. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Проведено клінічне, нейропсихологічне обстеження пацієнтів з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів. Самостійно здійснені написання та оформлення дисертації. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Матеріали кандидатської дисертації у написанні докторської дисертації не використовувалися.

Результати досліджень неодноразово доповідалися на науково-практичних конференціях та з'їздах фахівців. Апробація дисертації відбулася на міжкафедральному семінарі профільних кафедр неврології № 1, неврології № 2, неврології і рефлексотерапії, медицини невідкладних станів, медичної

реабілітації, фізіотерапії і спортивної медицини, сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, проведеного відповідно до наказу НМАПО імені П. Л. Шупика від 29.06.2016 № 2343 1 липня 2016 року.

Публікації. Основні положення і висновки роботи опубліковані у 35 друкованих працях, в тому числі в 26 статтях у виданнях, рекомендованих ДАК України, у т.ч. 18 наукометричних, 2 статті у провідних закордонних виданнях, 9 тез наукових конференцій, з'їздів, конгресів.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 337 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 124 таблицями, 66 рисунками. Бібліографічний список викладений на 45 сторінках та включає 402 джерела, серед яких 150 – кирилицею та 252 – латинським шрифтом.

У ВСТУПІ згідно чинних вимог викладено усі кваліфікаційні положення дисертації.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, викладений на 58 сторінках, містить аналіз літературних джерел за наступними основними напрямками: 1) проблема ішемічного інсульту при метаболічному синдромі в клінічній неврології.; 2) особливості ураження головного мозку при цукровому діабеті; 3) вплив МС на розвиток когнітивних і психо-емоційних порушень в ранній та пізній післяінсультний період; 4) клінічні особливості хронічних цереброваскулярних захворювань при метаболічному синдромі; 5) нейровізуалізаційні та функціональні церебральні порушення (за даними МРТ) у пацієнтів з метаболічним синдромом. Огляд написано ґрунтовно, цікаво, із залученням великої кількості сучасних наукових джерел. Їх аналіз використано для обґрунтування обраного напрямку та методів дослідження.

У РОЗДІЛІ 2 «Матеріал та методи дослідження» подано клінічну характеристику дослідження 409 хворих з ЦВЗ. Хворих розподілили на дві

групи залежно від наявності МС: основна група - 285 пацієнтів з МС, група порівняння - 124 пацієнта без МС. В основній групі було 102 хворих з гострим ішемічним інсультом та 183 з хронічним ЦВЗ, в групі порівняння – 34 та 90 пацієнтів відповідно. Для діагностики наявності МС використовували критерії IDF и АНА/NHLBI (2005).

Для оцінки ефективності призначеного лікування було проведено рандомізоване, порівняльне відкрите дослідження в основній групі - у хворих з МС. Вивчали ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату у відновний період ішемічного інсульту; γ -аміно- β -фенилмасляної кислоти гідрохлориду при лікуванні когнітивних і психоемоційних порушень в ранньому відновному післяінсультному періоді, а також пацієнтів з хронічними ЦВЗ. Вивчали ефективність альфа-ліпоєвої кислоти і вітамінів групи В на інсулінорезистентність та показники глюкози у хворих з ЦВЗ при МС і ЦД 2 типу.

Так як основний об'єкт дослідження – хворі з МС, то, по-перше, проводилася оцінка метаболічного статусу всіх пацієнтів: вираховували ІМТ, вимірювали обсяг стегон, визначали індекс обсяг талії/обсяг стегон (ОТ/ОС). Проводилося рутинне клініко-неврологічне обстеження пацієнтів із визначенням неврологічного статусу за основними системами.

У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом динаміку неврологічної симптоматики здійснювали за допомогою клінічних шкал: NIHSS, Скандінавської шкали – SSS, Європейської шкали інсульту (ESS), шкали Ренкіна, індексу Бартелла. Підтип інсульту встановлювався згідно критеріїв TOAST. Оцінку когнітивних функцій проводили за шкалами MMSE, МОСА, CDR; тривожно-депресивні розлади - за шкалами депресії Бека і тривоги Гамільтона (HAM-A), шкалою патологічної втоми - FAS.

Пацієнтам з хронічними ЦВЗ проводили оцінку когнітивних функцій за допомогою шкал: MMSE, МоСа, таблиць Шульте, FАВ, літерного варіанту коректурної, шкали Хачинського та шкали стадій розвитку деменцій - CDR; для визначення ознак тривожно-депресивних розладів застосовували: шкалу

депресії Гамільтона - HAM-D, шкалу тривоги Гамільтона, шкалу депресії Бека, госпітальну шкалу - HADS, шкалу особистісної та реактивної тривоги Спілбергера-Ханіна - STAI.

Дослідження вуглеводного обміну проводили за індексом НОМА, рівнем HbA1c. Оцінювали показники ліпідограми.

З інструментальних методів автором застосовано дуплексне сканування брахіоцефальних судин. Проводили МРТ мозку 257 пацієнтам. Підхід до визначення волюметричних показників був абсолютно диференційованим щодо форми ЦВЗ: гострий ішемічний інсульт, відновний період ГПМК, хронічні судинні захворювання головного мозку.

Статистична обробка та аналіз даних проводилися в програмних пакетах OpenOffice (Base, Calc, Writer, Draw, Math), GNU Octave. Для оцінки атрофічного стану головного мозку розроблена нова лінійна регресійна модель, кінцевий результат якої відображав кількісну характеристику волюметричних показників.

У РОЗДІЛІ 3 «Клінічні особливості, нейровізуалізаційні і лабораторні характеристики та функціональні наслідки гострого ішемічного інсульту у пацієнтів з метаболічним синдромом» для визначення ролі МС у виникненні ішемічного інсульту проведений аналіз його складових у 136 пацієнтів з ішемічним інсультом і у 131 пацієнтів без інсульту. Найбільша сила статистично значущого зв'язку ($\chi^2_1=37,16$, $\phi=0,37$, $p<0,01$) була знайдена між ризиком інсульту і гіпертригліцеридемією: ризик виникнення інсульту збільшувався в 2,3 рази. Хоча за даними гайдлайну з профілактики інсульту ASA/АНА (2014) основним показником ліпідограми, на який слід орієнтуватися в динаміці спостереження – це ХС ЛПНГ, а також слід зазначити, що в розрахунках основних калькуляторів ризику інсульту, як то ASCVD Risk Estimator та CV Risk Calculator, крім рівня загального холестерину, враховується саме ХС ЛПВГ, а не тригліцериди.

Досить цікавим питанням, яким займався дисертант під час дослідження, виявилася проблема «інсульту пробудження». Дані явища

характерні для пацієнтів з МС, надлишковою вагою та ін. Згідно даних ретроспективних досліджень, поширеність «інсульту пробудження» в загальній популяції 14 - 28 %. У пацієнтів з МС цей інсульт автором пояснюється підвищенням активності процесів коагуляції, фібринолізу, агрегації тромбоцитів, збільшення концентрації адреналіну в плазмі, норадреналіну і кортизолу; а також підвищенням рівня АТ в ранішні години. У досліджуваних хворих з МС це трапилося в 42% випадків проти 31% серед пацієнтів без МС із достовірною різницею. Актуальність проблеми «інсульту пробудження» пов'язана з тим, що цим пацієнтам неможливо проводити патогенетичну тромболітичну терапію, адже невідомий час виникнення інсульту.

Дисертантом проведена ретроспективна оцінка частоти використання медикаментозних засобів з метою лікування основного захворювання (до інсульту) та профілактики його ускладнень. Якщо гіпотензивну терапію застосовували пацієнти обох груп: з МС – 78%, без МС – 68%, то дезагреганти і статини частіше приймали пацієнти з МС. Безперечно, що згідно рекомендацій ASA/ANA щодо первинної профілактики інсульту (2014), всім пацієнтам з МС необхідно було приймати статини, ще й враховуючи, що у $87,9 \pm 9,06\%$ пацієнтів з МС і $74,4 \pm 12,4\%$ пацієнтів без МС в сонних артеріях визначали атеросклеротичні бляшки, причому процент стенозу був у $67 \pm 12,7\%$ в основній групі і $54 \pm 10,4\%$ - пацієнтів групи без МС ($p < 0,05$). Але тільки в 17% випадків хворі застосовували ліпідознижувальні засоби, а серед пацієнтів без МС – у 7%. Пацієнти, зазвичай, знали про хворобу, в деяких випадках лікувались або лікувались із «звичними» канікулами, або ж і нехтували рекомендаціями, побоюючись за побічні ефекти препаратів, що відображало недостатній комплайєнс, неправильно призначену терапію. І звичайно, все це могло призвести до розвитку ішемічного інсульту.

У обстежених пацієнтів з МС обох статей гострий ішемічний інсульт виникав достовірно частіше у молодшому віці в порівнянні з групою

пацієнтів без МС, що цілком логічно, враховуючи одночасну наявність багатьох факторів ризику інсульту при МС.

Не дивлячись на дуже об'ємний за інформацією матеріал, що було охоплено Насоною Т.І., було приділено увагу ускладненням під час гострого періоду інсульту, які, як відомо, розвиваються в 60-95%. Цілком очікувано, що в пацієнтів основної групи спостерігалась тенденція до частішого розвитку більшості соматичних та неврологічних ускладнень, порівняно з пацієнтами групи порівняння. З цим пов'язане й гірше відновлення втрачених функцій, зокрема руки і кисті. Крім того, серед пацієнтів з МС за 16 добу у 2 з них розвинувся повторний ішемічний інсульт, верифікований на МРТ. В контрольній же групі не було зареєстровано випадків повторного інсульту або раннього неврологічного погіршення.

Важливим завданням роботи було визначення структурних параметрів головного мозку, тому була представлена нейровізуалізаційна характеристика пацієнтів з гострими ішемічними інсультами, показники якої складали пул клініко-параклінічних співставлень і визначення залежності ступеню ураження мозку і когнітивної дисфункції, а також питому вагу судинного чи нейродегенеративного компонентів ураження мозку у хворих з МС при гострій та хронічних формах ЦВЗ.

В літературі існують дані, що у ряді випадків нейродегенеративних захворювань визначається збільшення медіального і інших перигіпокампульних відділів та змінюються індекси цих просторів.

У пацієнтів з первинним інсультом на фоні МС достовірно частіше зустрічались атрофічні процеси, зокрема атрофія кори лобної та тім'яної часток, порушення диференціації сірої і білої речовини мозку, що прогресувало з віком і збільшенням розміру талії; а також збільшення розмірів латеральних шлуночків. Крім того, визначалась достовірне зменшення індексу гіпокампу і збільшення медіального перигіпокампульного індексу в порівнянні з групою пацієнтів без МС. Тобто МС можна вважати предиктором нейродегенеративного процесу.

В РОЗДІЛІ 4 «Фактори ризику ішемічного інсульту у хворих з метаболічним синдромом», який складається з 10 підпунктів, подані основні характеристики пацієнтів з хронічними ЦВЗ, які вважаються групою ризику розвитку ішемічного інсульту. Причому в сучасній науковій літературі ще не сформувалася єдина думка, що складові МС є основними факторами ризику гострих ЦВЗ.

В першу чергу, хотілося б відзначити, що це досить об'ємний розділ опису і аналізу хронічних форм ЦВЗ. Тому, на наш погляд, можна б було роботу почати з розділу, присвяченому хронічним формам, які є предикторами гострої цереброваскулярної патології, на ґрунті яких відбувається кульмінація судинної мозкової патології. Крім того, одним із завдань було визначення структурно-волюметричних змін головного мозку при хронічних формах ЦВЗ у взаємозв'язку з когнітивними та психоемоційними порушеннями, що в даному випадку є предиктором післяінсультних когнітивних порушень (КП). Але це не принципове зауваження, оскільки інсульти в принципі є основою дисертаційної роботи.

Отже, з метою визначення ролі МС у виникненні ішемічного інсульту автором проведений аналіз складових МС у 136 пацієнтів з ішемічним інсультом і у 131 пацієнта без ішемічного інсульту. Виявлено, що гендерний фактор не впливав на питому вагу складових МС у пацієнтів з інсультом. Ризик виникнення інсульту при гіпертригліцеридемії збільшувався в 2,3 рази, зокрема атеротромботичного; при абдомінальному ожирінні - в 2,4 рази; при підвищенні рівня ХС ЛПНЩ - в 2 рази; а ось наявність АГ, що є одним з головних факторів ризику інсульту, підвищувала ризик виникнення ішемічного інсульту в 1,6 рази. І при наявності гіпертригліцеридемії ризик виникнення власне атеротромботичного інсульту збільшується в 1,4 рази (RR=1,38; 95% CI: 1,01-1,89). Наявність інших складових МС не показала залежності з різними підтипами інсультів.

Дана характеристика ваги пацієнтів, антропометричних даних, зокрема ОС, ОТ у хворих з МС та без такого, що, на наш погляд, було зайвим, оскільки достовірна різниця між показниками цих параметрів зумовлена тим, що ці параметри є одними з критеріїв діагностики МС. Хоча автором відмічалось, що ОТ/ОС не відрізнялось у пацієнтів основної і групи порівняння, що пояснювалось наявністю в групі без МС так званих «товстих худих», які мають тільки надлишок вісцерального жиру і, згідно рекомендацій щодо визначення ознак МС та отриманих даних дисертантом, варто орієнтуватись на ОТ.

В цьому розділі окремим підрозділом виділялися початкові цереброваскулярні порушення у хворих з МС, причому описані особливості когнітивних функцій, що хоч знову таки збільшує інформаційний об'єм дисертації, але є дуже влучним. Оскільки дає уяву про початкові відхилення когнітивно-мнестичної сфери при МС. Показники когнітивних функцій за жодним пунктом суттєво не відрізнялись між хворими з МС і без нього, не дивлячись на достовірну різницю рівня глікозильованого гемоглобіну між когортами цих пацієнтів, ознак ІР, дисліпідемії.

При характеристиці клінічних особливостей пацієнтів з хронічними формами ЦВЗ з МС на перший погляд Насонова Т.І. деталізує дані рутинного обстеження неврологічного статусу, але автор розглядає ці особливості у взаємозв'язку з структурними змінами певних ділянок мозку. Автором чітко визначено основні варіанти ураження мозку: дифузне, переважно ураження кори, переважно ураження підкіркових структур, гіпоталамічне, стовбурове та мозочкове ураження мозку. Серед пацієнтів з МС переважало дифузне ураження мозку, ураження переважно гіпоталамічної ділянки, а також ураження переважно мозочка.

Після аналізу даних, отриманих при тестуванні хворих з хронічними формами ЦВЗ залежно від віку, ступеня важкості цих форм: ДЕ I, II та III ст. за шкалами MMSE, МОСА, FAB, було зроблено висновок, що при легких формах хронічних ЦВЗ не було виявлено значимих відмінностей серед

хворих з МС і без такого, а регресійний аналіз даних, отриманих при порівнянні стану когнітивних функцій залежно від віку і антропометричних параметрів у хворих з МС при ДЕ II ст, показав, що у пацієнтів середнього віку наявність абдомінального ожиріння з більшою силою супроводжує когнітивні порушення, ніж «вік», а в старечому віці «обсяг талії» вже не має такої сили і на перше місце виступає «вік». Цікавими виявилися висновки дисертанта на основі даних при тестуванні за таблицями Шульте: вірогідно, на швидкість тестування (уважність) вік впливає більше, ніж компоненти МС.

У пацієнтів з ДЕ I ст. обох груп були відсутні ознаки помірної або вираженої депресії та тривожності, можливо, тому у цих хворих було діагностовано легку форму ЦВЗ. Адже поки що науковцями не з'ясовано, що є первинним у причинно-наслідкових зв'язках: чи то МС сприяє розвитку тривоги, чи тривога сприяє розвитку МС. Але автор припускає, що все ж таки МС посилює тривожність хворих.

За даними МРТ рівень гідратації мозку в досліджуваних пацієнтів знижувався, що свідчить про вплив віку на процеси гідратації мозку незалежно від наявності МС. В рутинній практиці практичні неврологи задаються питанням, чи впливає кількість вогнищ мозку на когнітивні функції пацієнтів з хронічним ЦВЗ та й ще на ґрунті МС. Завдяки проведеному дослідженню дисертант би відповіла, що в цілому шкали для визначення когнітивних порушень не показали достовірних відмінностей між хворими з різною кількістю вогнищ гліозу на МРТ. Вірогідно це свідчить, що не лише наявність дрібних вогнищ впливає на когнітивне зниження. І припустила, що має бути ще чинник, який впливав би на когнітивну дисфункцію. Зауважила, що при хронічних ЦВЗ серед пацієнтів як основної, так і групи порівняння при збільшенні обсягу талії збільшувалась кількість дрібних вогнищ в півкулях мозку, крім того, визначалося збільшення кількості дрібних вогнищ з віком. Хоча за даними волюметричного

дослідження, у пацієнтів з МС із збільшенням кількості дрібних вогнищ зменшувався об'єм гіпокампу, що є досить важливою інформацією.

В підрозділі з опису об'ємів окремих церебральних структур за допомогою МРТ-сканування (волюметрії) визначалась достовірна різниця між об'ємом сірої речовини (кори) великих півкуль мозку у всіх групах. Автор подає цифри і в таблиці, і в тексті: в таблиці для наочності, спрощення сприйняття, в тексті – для представлення достовірності, визначеної за різними статистичними методиками, що надає роботі науковості, валідності в рази.

При визначенні об'ємів та вимірюванні показників окремих структур мозку звернули увагу на зменшення розмірів площі мозолистого тіла у деяких пацієнтів. Хоча в цілому площа мозолистого тіла у пацієнтів з МС мала тільки тенденцію до зменшення у порівнянні з практично здоровими особами та хворими без МС. Але в пацієнтів з ЦВЗ на фоні МС визначалось статистично достовірне зменшення загального об'єму мозку в порівнянні з пацієнтами без МС. Разом з тим, у пацієнтів без МС достовірно менше загальний об'єм головного мозку в порівнянні з умовно здоровими. Можна припустити, що МС пришвидшує цей процес. Волюметричний аналіз показників лобової та скроневої часток показав достовірне зменшення загального об'єму, кори, білої речовини скроневої частки, а також загального об'єму та кори лобової частки у пацієнтів з МС. У пацієнтів з ЦВЗ без МС також визначалось зменшення цих показників в порівнянні з умовно здоровими. Це може свідчити, що у пацієнтів з МС швидше відбуваються зміни в сірій речовині півкуль мозку. Об'єм лейкоареозу і збільшення шлуночків мозку у пацієнтів з МС суттєво не відрізнялись від показників у пацієнтів без МС.

Збільшення атрофічних проявів у пацієнтів з МС може свідчити про провідну роль кластеру МС в даній категорії хворих, вірогідно поєднання складових МС впливає на процес атрофії мозку більше, ніж окремі чинники. Але відсутність різниці по деяким показникам у пацієнтів з МС та без МС

напевно можна пояснити тим, що на атрофічні процеси мозку впливають не лише кластер метаболічного синдрому, але і вік, і інші захворювання так чи інакше пов'язані з нейротрансмітерними системами.

Робота насичена цікавими, презентабельними щодо клінічних випадків рисунками.

Регресійний аналіз дозволяє зробити висновок не лише про взаємозв'язок між показниками, а і дати математичний опис залежності між ними.

Вивчаючи когнітивні особливості пацієнтів за допомогою нейропсихологічних шкал (MMSE, MOCA, FAB) та волюметричні особливості головного мозку з визначенням загального об'єму головного мозку та певних його структур, окремо кори та білої речовини та ін., провели автоматизоване лінійне моделювання за даними всієї виборки, що показало: об'єм білої речовини лобної частки та об'єм лівого гіпокампу впливали на результати дослідження за шкалою FAB. Це показує, що побудована регресійна модель описує 99,3% і 98,9% випадків, коли зменшення розмірів гіпокампу ліворуч та об'єму білої речовини лобової частки сприяло зниженню когнітивних функцій за шкалою FAB. справедлива для генеральної сукупності в цілому. Таким чином провели підрахунок за всіма шкалами. І враховуючи отримані результати регресійного аналізу, можна з певною статистичною вірогідністю стверджувати, що порушення когнітивних функцій за шкалами може свідчити про наявність атрофії гіпокампу і лобової частки.

Когнітивно-емоційні порушення при ЦВЗ частіше пов'язані не причинно-наслідковими, а паралельними зв'язками: інфаркти мозку та/або хронічна недостатність мозкового кровообігу викликають дисфункцію лобних часток, яка лежить в основі як когнітивних, так і емоційних порушень.

РОЗДІЛ 5 присвячений клініко-нейровізуалізаційним та лабораторним особливостям ішемічного інсульту при МС і ЦД 2 типу.

Наведемо більш значими висновки з даного розділу дослідження. Дисертант припускає, що не лише ЦД 2 типу, а й компоненти кластеру МС сприяють розвитку атрофічних процесів. Поєднання артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії та ін. прискорюють атрофічні процеси кори головного мозку більше, ніж окремо кожний з цих компонентів, які визначали у пацієнтів з ішемічним інсультом без МС. А ішемічний інсульт у хворих з ЦД 2 типу і МС протікає важче в порівнянні з пацієнтами тільки з МС і без МС, а вимірювання товщини кори лобової і тім'яної часток та індексу гіпокампу свідчить про те, що інсульт відбувався на фоні атрофічних явищ головного мозку. Процес відновлення за шкалою NIHSS відбувається повільніше в групі пацієнтів з МС і ЦД 2 типу і МС без діабету в порівнянні з пацієнтами без МС і ЦД.

В РОЗДІЛІ 6 дані результати клінічних та нейровізуалізаційних особливостей раннього та пізнього відновного періоду ішемічного інсульту у пацієнтів з МС. У пацієнтів з ЦВЗ при МС через 3 місяці після інсульту визначали більш виражену залежність від сторонньої допомоги, ніж у пацієнтів з ЦВЗ без МС, різниця між показниками за шкалою Ренкіна досягла ступеню статистичної значущості. У пацієнтів після ішемічного інсульту з МС достовірно ($p < 0,05$) частіше відбувалась затримка відновлення порушення життєдіяльності, і через 12 місяців після початку захворювання кількість пацієнтів з помірним і легким порушення життєдіяльності достовірно ($p < 0,05$) переважала над кількістю пацієнтів після ішемічного інсульту, де МС був відсутній. Крім того, не визначали достовірно значущої різниці показників за індексом Бартела в пацієнтів з МС через 12 місяців у порівнянні з попереднім (через 3 місяці) тестуванням.

В дослідженні були виявлені когнітивні та психоемоційні порушення у пацієнтів в ранній і пізній післяінсультний період, які супроводжувались структурними порушеннями головного мозку у вигляді зменшення індексу гіпокампу, атрофії кори скроневої та лобової часток. Виявили зв'язок між МС і розвитком когнітивних порушень в післяінсультному періоді. Через 1 рік

когнітивні характеристики за шкалами MoCA і MMSE у пацієнтів з наявністю МС і у пацієнтів без МС погіршилися без суттєвої різниці в групах. Виняток складає результат за шкалою FAB: у пацієнтів з МС визначали статистично достовірне ($p < 0,05$) погіршення в порівнянні з пацієнтами без МС, що пояснюється автором тим, що деякі пацієнти з групи порівня умовно перейшли в групу з МС, оскільки на фоні збільшення обсягу талії реєструвалась інсулінорезистентність, додалися коливання артеріального тиску, гіпертригліцеридемія.

Проведений автором аналіз психоемоційних розладів показав, що у всіх хворих через 1 рік після інсульту виявлялись порушення сну, емоційна лабільність, тривога, депресія. В групі пацієнтів з МС депресія зустрічалась частіше. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між показником депресії за шкалою Бека і зниженням когнітивних функцій за шкалою MoCA: депресія супроводжувалась зниженням когнітивних функцій.

Окремим дослідженням виявилось вивчення когнітивних функцій у хворих з помірними когнітивними розладами. Частина хворих мали ПКР на фоні хронічного ЦВЗ, в іншій частині діагностовано післяінсультні КР, а третя – КР альцгеймеровського типу. Причому з'ясувалося, що результати волюметричного обстеження узгоджувались з результатами нейропсихологічного тестування.

В завершальному 7 РОЗДІЛІ представлено ефекти запропонованих лікувальних схем. Пацієнтам з хронічними ЦВЗ на фоні МС дисертантом запропоновано схему із включенням альфа-ліпоєвої кислоти і бенфотіаміну на фоні низькокалорійної і збалансованої вуглеводної дієти та контрольованого фізичного навантаження. В комплексному лікуванні пацієнтів первинного ішемічного інсульту було запропоновано етилметилгідроксиперидину сукцинат, а в ранньому відновному періоді інсульту - γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид.

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів, заснованих на глибоких знаннях неврології, радіології, ендокринології,

кардіології; їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних та зарубіжних праць.

ВИСНОВКИ. Перший. У дисертації наведене теоретичне узагальнення та наведено новий погляд на проблему церебрального ішемічного інсульту та хронічних цереброваскулярних захворювань при метаболічному синдромі шляхом уточнення патогенетичних особливостей і удосконалення діагностичних критеріїв, базуючись на багатофакторному клініко-параклінічному дослідженні характеристик і особливостей стану головного мозку для удосконалення лікувальної тактики та первинної і вторинної профілактики інсульту

В решти 11 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Принципових зауважень до висновків немає. Єдине зауваження стосується їх об'єму.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і вже пройшли достатню клінічну апробацію.

Бібліографічний список викладений на 45 сторінках та включає 402 джерела, серед яких 150 – кирилицею та 252 – латинським шрифтом.

В **Авторефераті** дисертації та опублікованих наукових працях усі наукові результати, положення, висновки і рекомендації автора відображені повністю. Текст автореферату і дисертації ідентичний.

Кількість наукових друкованих праць за темою дисертації і фахові видання, в яких вони опубліковані, відповідають чинним вимогам.

Хотілося би почути у дискусії відповіді дисертанта на декілька запитань. Дисертація Насонової Т.І., в цілому, містить відповіді на них, проте, нам здається доцільним підвести певний підсумок.

1. Як Ви вважаєте, з чим пов'язана затримка відновлення функції саме в кисті у хворих з МС?

2. Чому так важливо було визначати розміри структур мозку за даними МРТ справа і зліва?

3. В літературному огляді Вами представлені контраверсійні результати досить цікавого дослідження. Грецькими вченими проведено спостереження за пацієнтами з первинними інсультами, серед яких по 41% мали нормальну та надлишкову вагу, а 18% - ожиріння різного ступеню. Виживання пацієнтів протягом першого тижня при ожирінні становило 96%, при надлишковій вазі – 92,8%, а при нормальній вазі – 90,2%. Подібна тенденція спостерігалася і відносно десятирічного виживання – 52,5% при ожирінні, 47,4% – при надлишковій вазі та 41,5% – при нормальній вазі. Пацієнти з надлишковою вагою та з ожирінням мали значно менший відносний ризик десятирічної загальної смертності після інсультів. Однак, при врахуванні віку (пацієнти з ожирінням загалом були дещо молодшими) ці асоціації значно знижувалися, хоча і залишались достовірними. Автори не могли знайти пояснення цьому «феномену». Дослідившу подібну когорту хворих, згідно ваших даних, чи можливо якимось чином пояснити цей «феномен» або й спростувати ці результати.

Висновок. Дисертація Насонової Т.І. відповідає зазначеній спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби та профілю Спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01.

Матеріали та висновки кандидатської дисертації Насонової Т.І. не використовувалися нею при написанні докторської дисертації.

В дисертаційній роботі Насонової Т.І. отримані нові науково обґрунтовані розробки в неврології, що забезпечують розв'язання значної прикладної проблеми – удосконалення лікувальної тактики та первинної і вторинної профілактики інсульту при ішемічному інсульті та хронічних цереброваскулярних захворювань у хворих з метаболічним синдромом шляхом уточнення патогенетичних особливостей і удосконалення діагностичних критеріїв захворювання, базуючись на багатофакторному клініко-параклінічному дослідженні.

Дисертаційна робота Насонової Т.І. **«Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту,**

обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби відповідає усім вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за згаданою спеціальністю.

Завідуюча кафедри неврології та нейрохірургії
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»,
доктор медичних наук, професор

Гриб В.А.