

ВІДГУК

офіційного опонента д.м.н., професора Міщенко Т.С. на дисертаційну роботу Насонової Т. І. на тему «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Література останніх років свідчить проте, що одним із поширених факторів ризику розвитку мозкових інсультів (МІ) є метаболічний синдром (МС). Його наявність підвищує ризик розвитку МІ в 2-4 рази, а деменцій в 2 рази. Медико-соціальна значущість проблеми пов'язана із збільшенням питомої ваги МС серед населення планети. Особливо ця проблема актуальна в Україні, в якій останніми роками суттєво збільшилась кількість людей з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) II типу, артеріальною гіпертензією.

Останніми роками було проведено багато досліджень, присвячених проблемі патогенезу, діагностиці гострого ішемічного мозкового інсульту. Разом з тим, ще мало відомо про вплив МС на ризик розвитку як гострих, так і хронічних порушень мозкового кровообігу.

Тому дисертаційна робота Насонової Т.І., що присвячена вивченню факторів ризику, патогенезу, особливостей клінічної картини, удосконаленню діагностики, підвищенню ефективності лікування ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом, є актуальною проблемою сучасної клінічної неврології.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що автор на основі проведення комплексного клінічного, нейровізуалізаційного, лабораторного досліджень установила особливості структурно-

функціональних змін головного мозку, факторів ризику, патогенезу у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом при наявності МС.

На підставі результатів досліджень церебральної волюметрії у хворих з хронічними цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), як групи ризику первинного ішемічного інсульту, визначено чинники розвитку когнітивних порушень та розроблено математичну модель прогнозування когнітивних розладів.

Вперше вивчені закономірності виникнення та вплив астенічних розладів (післяінсультна патологічна втома, тривога, депресія) на клінічний перебіг відновного періоду гострого ішемічного інсульту на фоні МС та їх взаємозв'язок із морфометричними змінами мозку.

Поглиблено уявлення про патофізіологічні механізми розвитку когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів з хронічними ЦВЗ, які розглядаються як фактор ризику розвитку ішемічного інсульту. Визначені основні ділянки півкуль головного мозку, в яких відбуваються зміни при хронічних формах ЦВЗ з МС та встановлено зв'язки між результатами психодіагностичного тестування та ураженням стратегічно значущих структур мозку. Вперше вивчені когнітивні порушення, психоемоційний стан та морфометричні характеристики головного мозку залежно від рівня HbA1c у пацієнтів з хронічними ЦВЗ при МС.

Дисертантом визначено нові біомаркери розвитку когнітивних порушень у хворих з хронічною ішемією мозку: об'єм гіпокампу, лобової частки кори і білої речовини головного мозку, розмір медіального лікворного простору та індекс гіпокампу.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що на основі проведеного дослідження були оптимізовані критерії діагностики та удосконалені методи лікування гострих та хронічних церебральних порушень у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Проведена порівняльна оцінка ефективності альфа-ліпоєвої кислоти, бенфотіаміну, етиметилгідроксипіридину сукцинату та γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та хронічними ЦВЗ при МС.

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

Доведено доцільність визначення об'ємів гіпокампу, білої речовини лобової частки, індексу гіпокампу, розміру медіального лікворного простору з метою визначення прогнозу когнітивно-емоційних розладів у пацієнтів з ЦВЗ на фоні МС.

Дисертаційна робота являється самостійною роботою згідно з планом науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика кафедри неврології № 1 «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» (№ держ. реєстрації 0108U002464).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №9; неврологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Наукові положення дисертації включено до курсу лекцій на кафедрі неврології № 1 НМАПО імені П. Л. Шупика та кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

За матеріалами дисертації опубліковано 35 наукових друкованих робіт, в тому числі 26 статей, з них 19 у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, у т.ч. 17 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 2 статті у закордонних наукометричних виданнях. Крім

того, матеріали дисертації були представлені у 9 тезах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, в т.ч. і закордонних.

Результати роботи були обговорені на національних та міжнародних наукових конгресах, симпозиумах, конференціях. Всього 16 виступів.

14 висновків роботи відповідають на поставлені задачі дослідження.

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.

В роботі були використані сучасні та адекватні поставленим задачам методи дослідження: загальноклінічні, неврологічні обстеження з використанням шкал для оцінки ступеню тяжкості ішемічного інсульту та функціонального стану хворих, психодіагностичні з використанням шкал, лабораторні, нейровізуалізаційні з визначенням основних волюметричних характеристик (об'єм вогнищ ураження та кількісна оцінка, товщина сірої речовини в окремих ділянках, об'єм сірої (кори) та білої речовини великих півкуль мозку, лобної, скроневої, тім'яної часток, гіпокампу, рівень гідратації, визначення індексу гіпокампу), дуплексне сканування брахіоцефальних судин; статистичні.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення виконаного дослідження, чітко формулює мету та 11 завдань роботи.

Перший розділ роботи – літературний огляд викладено на 59 сторінках машинописного тексту. Цей розділ роботи складається із 5 підрозділів. Дисертант ілюструє знання літератури останніх років щодо ролі МС у

розвитку гострих та хронічних цереброваскулярних порушень. Особливо велику увагу приділено ролі ЦД у розвитку та прогресуванні ЦВЗ.

Другий розділ роботи – матеріал та методи дослідження. Цей розділ викладено на 24 сторінках машинописного тексту. В основу роботи покладені результати комплексного дослідження 409 пацієнтів, з яких 102 хворих з гострим ішемічним інсультом, 79 пацієнтів в ранньому і пізньому відновному періоді ішемічного інсульту, обумовленим МС. Хворі були розподілені ще на групи в залежності від підтипу ішемічного інсульту. Групу порівняння склали 34 хворих з гострим ішемічним інсультом і 37 пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту без наявності метаболічного синдрому. Слід відмітити, що група порівняння майже в 3 рази менша, ніж основна група. Серед пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт у групу довготривалого спостереження увійшли 64 пацієнти з наявністю МС і 22 пацієнта без МС, що дало змогу оцінити особливості перебігу ішемічного інсульту на тлі МС. Також було проведено комплексне клінічне, нейровізуалізаційне, інструментальне, лабораторне дослідження 90 хворих з ознаками хронічної ішемії мозку і 14 пацієнтів з початковими проявами недостатності кровопостачання мозку на тлі МС та 41 пацієнт з хронічною ішемією мозку і 12 пацієнтів з початковими проявами недостатності кровопостачання мозку, але без МС. Цю групу дисертант відносить до хворих з високим ризиком розвитку ішемічного інсульту.

Для вирішення поставленої мети та завдань дослідження були застосовані сучасні методи дослідження. Представляє інтерес використання методів нейровізуалізації з визначенням основних волюметричних та структурних характеристик (об'єм вогнищ ураження та кількісна оцінка, товщина сірої речовини в окремих ділянках, об'єм сірої (кори) та білої речовини великих півкуль мозку, лобної, скроневої, тім'яної часток, гіпокампу, рівень гідратації, визначення індексу гіпокампу).

У третьому розділі роботи представлено клінічні особливості, нейровізуалізаційні і лабораторні характеристики та функціональні наслідки гострого ішемічного інсульту у пацієнтів з МС. Цей розділ викладено на 35 сторінках машинописного тексту. Його ілюстровано 27 таблицями та 12 рисунками. Він складається із 4-х підрозділів. По суті в ньому відображені структурно-функціональні зміни головного мозку у хворих з гострим ішемічним інсультом на тлі МС.

Дисертант показала, що особливостями клінічного перебігу атеротромботичного і кардіоеMBOLічного інсультів при МС є більша тяжкість неврологічного дефіциту у дебюті захворювання, що підтверджувалась тестуванням по клінічним шкалам.

Проведення нейровізуалізаційного дослідження з визначенням волюметричних даних показало, що об'єм церебральних гемісферних інфарктів і загальний об'єм латеральних шлуночків мозку у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом та метаболічним синдромом були достовірно більшими в порівнянні з пацієнтами без МС. Товщина сірої речовини (кори) в тім'яних і лобових частках, а також індексу гіпокампу праворуч і ліворуч у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом і МС були достовірно меншими. У пацієнтів з МС крім ішемічного вогнища достовірно частіше зустрічались дрібновогнищеві зміни та лейкоареоз.

У четвертому розділі роботи представлена характеристика факторів ризику виникнення ішемічного інсульту у хворих з МС. Цей розділ складається із 10 підрозділів, його надруковано на 105 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 69 таблицями та 51 рисунками. В цьому розділі роботи в основному представлено структурно-волюметричні зміни головного мозку у хворих з ознаками хронічної ішемії мозку причиною яких став МС.

Проведення співставного аналізу хворих з хронічною ішемією мозку з та без МС показало, що у пацієнтів з МС спостерігаються більш виражені когнітивні порушення.

Дисертант провела регресійний аналіз, який показав, що у пацієнтів середнього віку більший об'єм талії пов'язаний з вираженим когнітивним дефіцитом. Також у пацієнтів з МС абдомінальне ожиріння статистично достовірно супроводжувалось зниженням рівню гідратації мозку.

В роботі доведено, що у пацієнтів з хронічними ЦВЗ при МС в порівнянні з групою хронічних ЦВЗ без наявності МС та умовно здоровими особами достовірно частіше зустрічались зменшення загального об'єму речовини великих півкуль, об'єму сірої речовини (кори) великих півкуль мозку, об'єму білої речовини великих півкуль мозку, об'єму білої речовини скроневої частки і лобової часток головного мозку, об'єму сірої речовини (кори) лобової частки, загального об'єму бокових шлуночків та об'єму гіпокампу праворуч і ліворуч.

Це дало змогу побудувати прогностичну модель розвитку когнітивних та емоційно-вольових порушень у хворих з наявністю у них МС.

П'ятий розділ роботи присвячений результатам дослідження клініко-нейровізуалізаційних та лабораторних особливостей ішемічного інсульту при МС та ЦД II типу. Цей розділ викладено всього на 9 сторінках машинописного тексту і його можна було б об'єднати з іншими розділами.

У шостому розділі роботи описані клінічні та нейровізуалізаційні особливості раннього та пізнього відновного періоду ішемічного інсульту у пацієнтів з МС. Цей розділ викладено на 19 сторінках машинописного тексту. Він складається із 3-х підрозділів, його ілюстровано 15 таблицями та 3 рисунками.

Дисертант показала, що процес відновлення втрачених функцій у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом при МС відбувався повільніше. Визначалась виражена різниця у відновленні координації і парезу в кистях

рук у пацієнтів з атеротромботичним ішемічним інсультом при наявності МС. Більш виражені були у них і когнітивні порушення як у ранньому відновному, так і пізньому відновному періодах.

Автор показала, що у пацієнтів після первинного ішемічного інсульту, обумовленого МС, когнітивний дефіцит супроводжувався більш вираженою атрофією кори лобової, скроневої часток і гіпокампу в порівнянні з характеристиками пацієнтів без МС. Визначався позитивний кореляційний зв'язок між показниками когнітивних функцій і товщиною кори лобової і скроневої часток через 12 міс, а також між зниженням когнітивних функцій і зменшенням індексу гіпокампу за шкалою МоСА у пацієнтів з МС.

В роботі показано, що наявність депресії в післяінсультний період супроводжувалась достовірно вираженими змінами когнітивної сфери. Патологічна втома в ранньому відновному періоді гострого ішемічного інсульту зустрічалась достовірно частіше у пацієнтів з наявністю МС.

У сьомому розділі роботи представлено результати лікування хворих у гострому та ранньому відновному періодах ішемічного інсульту та у пацієнтів з хронічною ішемією мозку на тлі МС. Цей розділ викладено на 33 сторінках машинописного тексту. Він складається із 5-ти підрозділів, ілюстровано 18 таблицями та 4 рисунками.

Було показано, що застосування альфа-ліпоєвої кислоти і бенфотіаміну впливає на основні ланки патогенезу розвитку ішемічного інсульту у хворих на МС при наявності ЦД II типу, сприяє покращенню неврологічного статусу та лабораторних показників.

А використання в комплексному лікуванні первинного ішемічного інсульту у пацієнтів з МС 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату сприяє відновленню втрачених функцій, позитивно впливає на «самообслуговування та незалежність від сторонньої допомоги», покращує ліпідний спектр крові та зменшує прояви реактивної тривожності.

Дисертант довела, що лікування пацієнтів в ранньому відновному періоді первинного ішемічного інсульту та у хворих з хронічною ішемією мозку при МС із застосуванням γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлориду статистично достовірно покращило показники когнітивних функцій і зменшило прояви тривоги і патологічної післяінсультної втоми в порівнянні з пацієнтами, які не вживали γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид.

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

Автореферат висвітлює основні положення дисертаційної роботи.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Насонової Т.І., хотілось би одержати відповіді на запитання та зробити зауваження:

1. Які є особливості в патогенетичних механізмах ішемічних інсультів при наявності у хворих МС?
2. Чи існують особливості ведення хворих з МС у гострому та відновному періодах інсульту?
3. Які профілактичні заходи, спрямовані на запобігання розвитку мозкового інсульту та когнітивного дефіциту, можна пропонувати хворим з МС?

Третій розділ потрібно було б доповнити більш ретельною характеристикою клініко-неврологічних порушень у хворих основної групи та групи порівняння, що дало б змогу більш поглиблено показати особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту у пацієнтів з МС.

Поставленні запитання та зауваження не мають принципового значення.

Таким чином, дисертаційна робота Насонової Т.І. на тему «Діагностичні критерії та медикаментозна корекція церебрального ішемічного інсульту, обумовленого метаболічним синдромом (деякі патогенетичні механізми, клініка, діагностика, лікування і профілактика)» є

закінченим науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, новизною, методичним рівнем, практичним значенням, відповідає п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, стосовно докторських дисертацій за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Зав. відділу судинної патології

головного мозку ДУ ІНПН НАМН,

д-р мед. наук. професор

Т.С. Міщенко