

**Відгук офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Паєнок Анжеліки Володимирівни на дисертаційну роботу  
Грицюк Тетяни Дмитрівни на тему: «Клініко-патогенетичні аспекти в  
лікувальній тактиці залишкових явищ перенесеного ішемічного інсульту»,  
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.*

Неухильний ріст судинних захворювань головного мозку в наш час поставив задачу реабілітації хворих після інсульту на пріоритетне місце в практичній медицині, адже актуальність даної проблеми визначається значним розповсюдженням інсульту серед населення України (щорічно відбувається понад 250 тисяч нових інсультів), а також високим ступенем інвалідизації хворих, які вижили після інсульту, що пов'язано з розвитком рухових, мовних і інших порушень, які призводять до соціальної та психічної дезадаптації, втрати працездатності та зниження якості життя.

Тому, вивчення Грицюк Т.Д. питань відновлення вищевказаних порушень у хворих, які перенесли інсульт, за рахунок з'ясування ефективності нейропротекторних і вазоактивних препаратів при проведенні комплексної ранньої та пізньої реабілітації на підґрунті пошуку маркерів об'єктивізації даних змін є вкрай актуальним.

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

Дисертаційна робота Грицюк Т.Д. виконувалась згідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментами двох проектів кафедри загальної хірургії на тему «Хірургічна корекція порушень кровоплину в комплексному лікуванні захворювань

магістральних судин» (номер державної реєстрації 0112U001559) та «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації 0115U007142).

Основою роботи стали результати дослідження 120 хворих віком від 44 до 76 років через 6 місяців після ішемічного інсульту (ІІ), які склали основну групу та 20 практично здорових осіб відповідного віку, що склали групу контролю. Дисертантка проводила анамнестичне, клінічно-неврологічне, нейропсихологічне й інструментальне обстеження, що були здійснені на високому науковому-методологічному рівні.

Методи дослідження, що використані в роботі, є обґрунтовано адекватними та включали: ретельний збір анамнезу, клінічно-неврологічне обстеження із застосуванням шкал: важкості інсульту національного інституту здоров'я, Бартел, Ренкіна, мобільності Ріверміда, Ашворта, Бека, Гамільтона, оцінки психічного статусу, Монреальської, батареї тестів на лобову дисфункцію, тесту малювання годинника, опитувальника Спілбергера-Ханіна; інструментальні: дуплексне сканування екстра- й інтракраніальних судин; лабораторні: визначення окисної модифікації білків, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази; біоелементів (цинку; міді, кобальту), sE-селектину, нейрон-специфічної енолази); статистичні методи з використанням програми Microsoft Office Excel та пакету Statistica 6.0.

Спеціально розроблений авторкою протокол клінічно-неврологічного обстеження хворих дозволив послідовно та з урахуванням всіх особливостей перебігу відновного періоду провести аналіз, як неврологічного, так і психоорганічного дефіциту та відстежити його динаміку в процесі проведеного традиційного й авторського лікування післяінсультних хворих. Комплексне клінічно-параклінічне обстеження здійснено послідовно в порівнянні між 4-а групами хворих після перенесеного інсульту: групи з базисною терапією, групи з базисною терапією та комплексом низькомолекулярних поліпептидних фракцій (НПФ), групою з базисною терапією екстрактом листя гінкго білоба та групою з базисною терапією, НПФ і екстрактом листя гінкго білоба, як між собою так і з

групою контролю.

Результати досліджень проаналізовані за допомогою аналітико-статистичних методів із застосуванням непараметричного U-критерія Манна-Уїтні для порівняння двох незалежних змінних, критерію знаків Z для порівняння двох залежних змінних, проведення рангового кореляційного аналізу зі застосуванням коефіцієнта Спірмена.

Інформативність комплексу методів дослідження й аналізу їх результатів, що використані в роботі та об'єм клінічного матеріалу є достатніми для обґрунтування висунутих Грицюк Т.Д. наукових положень.

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

Авторкою проаналізовані когнітивні й емоційні розлади, що діагностувалися у хворих із ішемічним інсультом у залежності від ураженого церебрального судинного басейну (каротидного чи вертебрально-базиллярного). На підставі чого вперше встановлено, що для хворих у пізньому відновному періоді II у каротидному басейні характерні суттєвіші у порівнянні з інсультом у ВББ зміни емоційної сфери, зокрема вираженості депресії.

Виявлені авторкою зміни стану току крові по магістральних артеріях голови в хворих у пізньому відновному періоді після ішемічного інсульту полягали у наявності порушення венозної циркуляції та підвищення показників судинного опору в інтракраніальних артеріях і мали доказовий зв'язок із ступенем вираженості когнітивної дисфункції та неврологічного дефіциту.

Вперше продемонстрований вплив глутатіону, що є показником активності антиоксидантного захисту, на процеси відновлення по шкалам важкості інсульту національного інституту здоров'я (NIHSS), м'язової спастичності Ашворта (МША) з утримуванням високого ступеня інвалідності (згідно модифікованої шкали Ренкіна (МШР)) у хворих в процесі реабілітації.

Дисертантка довела, що зменшення рівня міді та цинку, є також причиною зниження активності системи антиоксидантного захисту, особливо при інсульті у

каротидному басейні.

Дослідження рівня експресії молекули адгезії sE-селектину в хворих у пізньому відновному періоді при виконанні авторкою роботи, довело його причетність до наявності високого ступеня когнітивних і неврологічних порушень.

Доведений негативний вплив цукрового діабету 2 типу у пізньому відновному періоді II на репараційні процеси, оскільки саме у вказаній групі хворих рівень нейрон-специфічної енолази був найвищим.

Робота Грицюк Т.Д. продемонструвала доцільність застосування препаратів низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба у пізньому відновному періоді II, що має прикладне практичне значення.

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

Результати проведеного Грицюк Т.Д. дослідження уточнюють та доповнюють наукові уявлення про взаємозв'язок між рівнем молекул-1 ендотеліальної-лейкоцитарної адгезії (sE-селектин), нейрон-специфічної енолази (НСЕ) крові та станом когнітивних функцій і неврологічного дефіциту в хворих у пізньому відновному, що дозволяє рекомендувати використання даних показників для оцінки перебігу, ступеня важкості їх інвалідизації у пізньому відновному періоді II.

Запропонований спосіб діагностики вираженості ендотеліальної дисфункції (ЕнД) при II шляхом визначення рівня sE-селектину методом імуноферментного аналізу.

Отримані результати роботи доводять доцільність лікування ішемічного інсульту в пізньому відновному періоді препаратами комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба, що сприяє підвищенню ефективності корекції когнітивних і емоційних порушень, функціонального стану, прооксидантної системи й антиоксидантного захисту, біоелементного балансу, ендотеліальної дисфункції, які є патогенетичними при вказаній патології.

Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм ведення хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту впроваджено в роботу обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, міської клінічної лікарні №1, Тисменицької міської лікарні та Лисецької центральної районної лікарні, а матеріали роботи використовуються в навчальному процесі кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

*Зміст та оформлення дисертації.*

Дисертація написана грамотною українською мовою, викладена на 172 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу, що присвячений матеріалам і методами дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 243 посилань (із них – 123 кирилицею та 120 латиницею). Робота ілюстрована 27 таблицями, 28 рисунками.

У *вступі* Грицюк Т.Д. 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.

«Розділі 1» - огляд літератури займає 18 сторінок, відповідає загальній концепції дисертації. Загалом проаналізовано 243 джерела, з них 120 закордонних. Авторкою проведений детальний аналіз наукової літератури за темою дослідження, що засвідчив про необхідність подальшого вивчення нейробіохімічних маркерів церебральної ішемії, динаміки їх змін для об'єктивізації діагностики проявів післяінсультних когнітивних і неврологічних порушень, а також оцінки ефективності медикаментозного лікування.

Аналізуючи даний літературний огляд розуміємо, що на сьогодні залишаються відкритими для дискусії питання про формування хронічного оксидативного стресу, особливості біоелементного гомеостазу та церебральної гемодинаміки у відновному періоді ішемічного інсульту.

У нас не виникло суттєвих зауважень при читанні даного розділу.

У «Розділі 2. Матеріали та методи дослідження» на 8 сторінках подано загальну характеристику 120 обстежених пацієнтів. Також описані критерії включення хворих в, і виключення із, дослідження. В розділі детально висвітлені методики обстеження, що були використані (неврологічні, оцінка функціонального стану та когнітивних порушень, дуплексне сканування судин голови та шиї, біохімічні), які є сучасними та цілком достатніми для вірогідних висновків.

«Розділ 3», об'ємом в 38 сторінок, присвячений детальному опису особливостей скарг, неврологічної симптоматики та виявлених авторкою різниць у клінічно-неврологічних проявах, когнітивній та емоційній сферах, а також розладів церебральної гемодинаміки в залежності від локалізації ішемічного інсульту в хворих у відновному періоді.

Слід зазначити, що проведений Грицюк Т.Д. ретельний аналіз кореляційних зв'язків дозволив обґрунтувати унікальні авторські висновки про взаємозалежність ряду виявлених змін між собою.

У «Розділі 4» на 10 сторінках представлені результати дослідження прооксидантної й антиоксидантної систем, біоелементного складу крові, стан активації молекулярної адгезії на ендотелії судин головного мозку, а також нейрон-специфічних білків (НСБ). Виявлені зміни, дозволили запропонувати Грицюк Т.Д. використовувати останні в якості маркерів ураження нервової системи в хворих у відновному періоді ішемічного інсульту.

Так авторка засвідчила наявність оксидативного стресу в хворих у віддаленому періоді II, згідно вірогідно вищими концентраціями продуктів окисної модифікації білків, а також нижчою активністю ферментів системи глутатіону порівняно із особами групи контролю, а кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок між клінічно-неврологічними шкалами і станом про- й антиоксидантної систем.

Грицюк Т.Д. встановила негативний вплив оксидантного стресу на вміст

міді та цинку в сироватці хворих через 6 місяців після перенесеного ІІ. Наявний дефіцит вказаних мікроелементів був співвідносний згідно даних кореляції з когнітивними порушеннями й емоційно-депресивними проявами наслідків захворювання.

Вміст sE-селектину в сироватці крові у обстежених хворих корелював із важкістю залишкових неврологічних порушень, наявністю спастики та когнітивного дефіциту, що дозволило авторці рекомендувати вказаний маркер для об'єктивізації наслідків перенесеного ІІ у віддаленому періоді.

Вірний методологічний підхід, а саме поділ післяінсультних пацієнтів на дві групи, в залежності від вмісту НСЕ в сироватці крові, дозволив дисертантці прийти до висновку про можливість об'єктивізації результатів нейропсихологічних тестувань шляхом визначення нейрон-специфічної енолази.

Розділ в цілому написаний добре. Критичних зауважень у нас не виникло.

«Розділ 5», що викладений на 21 сторінці присвячений детальному аналізу результатів монотерапії кортексином або гінкго білобою, а також поєднаного призначення зазначених препаратів на вивчені ланки патогенних процесів, які перешкоджають відновленню.

Саме розподіл Грицюк Т.Д. хворих, які перенесли ІІ на чотири групи та послідовне методологічне порівняння результатів запропонованих авторкою лікувальних схем дозволило стверджувати та практично рекомендувати комплексне лікування препаратами кортексином та екстрактом гінкго білоба, з метою позитивного впливу на вираженість когнітивного дефіциту, покращення самопочуття й активності пацієнтів, а також зменшення інтенсивності процесів оксидативного стресу, підвищення вмісту антиоксидантних ферментів, зниження проявів ендотеліальної дисфункції та зменшення процесів ушкодження тканини головного мозку.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (19), дисертантка вдало, науково-обгрунтовано робить підсумок результатів власних досліджень, аналізуючи та роз'яснюючи можливі причини їх розбіжностей із

даними ряду світових літературних джерел, представляє вивірений нею практичний алгоритм обстеження, ведення та лікування залишкових явищ перенесеного ішемічного інсульту.

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. 14, 21, 34, 56, 71, 105, 127), а також помилки, що пов'язані з форматуванням тексту (42, 83, 91, 114).

Під час аналізу роботи виник ряд зауважень:

- В українській мові відсутній префікс «пост», тому краще застосовувати «після», зокрема у слові післяінсультний, а не постінсультний.
- При відмінюванні слова «м'яз», а це іменник чоловічого роду, слід писати «м'язовий», а не «м'язевий», по аналогії «плащ - плащовий».
- Також в українській анатомічній термінології немає термінів «синус» венозний та «базилярна» артерія. В розумінні анатомічного перекладу назв із латинської мови слід використовувати терміни «пазуха» та «основна».

Однак, це не зменшує значення дисертаційної роботи Грицюк Т.Д.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації та написаний згідно останніх вимог із поділом викладеного змісту відповідно до розділів дисертаційної роботи.

У процесі рецензування кандидатської дисертаційної роботи Грицюк Т.Д. виникло декілька дискусійних запитань:

- Як Ви можете пояснити наявне збільшення кровонаповнення у основній вені (Розенталя) та прямій пазусі у обстежених Вами хворих із перенесеним ішемічним інсультом?
- Який на Вашу думку механізм зростання рівня sE-селектину у хворих із



важким неврологічним дефіцитом після перенесеного ішемічного інсульту?

- Які складові Кортексину, ймовірно, призводять до нормалізації мікроелементів (цинку та міді) у хворих із наслідками ішемічного інсульту?

Зауваження та поставлені питання не знижують позитивної оцінки рецензованої дисертаційної роботи.

Таким чином, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом досліджень і науковою новизною дисертаційна робота Грицюк Тетяни Дмитрівни на тему: «Клініко-патогенетичні аспекти в лікувальній тактиці залишкових явищ перенесеного ішемічного інсульту» містить нові дані про відновний період ішемічного інсульту, згідно отриманих даних про процеси хронічного оксидативного стресу, зниження ферментів антиоксидантного захисту, порушення біоелементного спектру, ендотеліальну дисфункцію та нейрональне ушкодження, 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,  
академік АН ВО України,  
завідувач кафедру невропатології  
та нейрохірургії ФПДО Львівського  
національного медичного університету  
імені Данила Галицького МОЗ України**

