

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Літовченко Т.А. на дисертаційну роботу Борисенко Оксани Анатоліївни «Клініко-патогенетичні особливості вегетативних розладів та їх корекція в учасників АТО у віддаленому періоді черепно-мозкової травми» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.15 - нервові хвороби.

Актуальність теми та зв'язок з науковими програмами

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) – одна з найбільш частих причин неврологічних розладів, особливо у працездатних осіб молодого віку. За питомою вагою летальності, серед осіб молодого та середнього віку, ЧМТ займає перше місце, випереджуючи онкологічні (в 20 разів) та судинні (в 10 разів) захворювання. Наслідки ЧМТ визначаються, як хронічна хвороба, що значно впливає на захворюваність, смертність, значно знижує якість життя. На жаль, в сучасних умовах рівень нейротравматизму продовжує зростати у зв'язку зі значним збільшенням техногенних катастроф і локальних військових конфліктів. Збройне протистояння на сході України призводить до значного збільшення кількості молодих людей, які втратили працездатність після перенесеної бойової травми. Військова травма відрізняється ступенем тяжкості, поширеністю функціональних дефектів, поєднаним впливом фізичного і психологічного чинників. Наслідки ЧМТ поліморфні, але зазвичай супроводжуються різноманітними вегетативними та емоційно-особистісними розладами різного ступеню виразності. Вегетативні порушення залишаються провідними як в клініці і патогенезі гострого періоду ЧМТ, так і в процесі формування травматичної хвороби мозку, що обґрунтовує цілеспрямованість терапевтичного впливу з урахуванням вегетативного фону і реагування організму. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених проблемам вегетативного супроводу ЧМТ, ціла низка питань пов'язаних саме з бойовою травмою вимагають подальших досліджень.

Таким чином, дисертація Борисенко Оксани Анатоліївни присвячена актуальній задачі сучасної неврології – удосконаленню діагностики та лікування наслідків закритої черепно-мозкової травми з урахуванням стану вегетативної системи та у віддаленому періоді бойової черепно-мозкової травми в учасників антитерористичної операції (АТО).

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше досліджена структура і клінічна динаміка черепно-мозкової травми у хворих, які постраждали від сучасної бойової мінно-вибухової травми (МВТ) різного ступеню тяжкості в різні періоди вдновлення; вперше доведено, що, незалежно від періоду, превалювали цефалгічний синдром та ВД з перманентними порушеннями. Доведена провідна роль ураження ВНС у розвитку клінічних проявів віддаленого періоду бойової травми. Доповнено новими даними відомості про нейрофізіологічні відмінності симптоматичної ПТЕ та пароксизмальних вегетативних станів і стан психоемоційної сфери, окремих психічних функцій пацієнтів, які перенесли бойову травму.

Дисертація безсумнівно має **практичне значення**: оптимізована діагностика вегетативних і психоемоційних змін та інших розладів у віддаленому періоді ЧМТ у хворих із ТПМ, запропоновано і доведено ефективність нового способу корекції тремору і епілептичних нападів з урахуванням вегетативного профілю

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» в межах виконання НДР "Розроблення системи медико-психологічної експертизи та медико-психологічної реабілітації при надзвичайних ситуаціях та аваріях на транспорті" (№ державної реєстрації 0115U001319) та НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно-обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822).

Результати роботи широко впроваджено в лікувально-діагностичну роботу неврологічних відділень.

Особистий внесок здобувача полягає в самостійному проведенні комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейрофізіологічного обстеження з подальшим формуванням бази даних для статистичної обробки. Автором здійснені узагальнення та інтерпретація результатів дослідження, підготовлені до публікації наукові праці, сформульовані висновки. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора, спільно з науковим керівником д.мед.н. професором Стояновим О.М. визначена тема дисертаційної роботи, мета і завдання дослідження. Результати наукових досліджень автора відображені у 18 наукових роботах, з них – 9 статей (1 закордонна), 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 4 тези у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, 2 інформаційних листи, 1 навчальний посібник, отримано 2 патенти на винахід.

Дисертація побудована за класичним планом українською мовою на 180 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів власних спостережень, а також аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, додатків. Список використаних літературних джерел містить 195 джерел, з них 114 кирилицею, 81 латиницею, використана література сучасна. Робота ілюстрована 27 рисунками та 18 таблицями.

У **ВСТУПІ** викладено інформацію, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації. Мета дослідження сформульована чітко і відповідає темі роботи. Автор сформулювала 5 завдань дослідження, що поступово розкривають мету. Обґрунтована актуальність роботи, висвітлена наукова новизна та практичне значення, надані дані особистого внеску, апробації та впровадження результатів дослідження.

«Розділ 1. Огляд літератури» викладено на 28 сторінках. Автор надає послідовно побудований огляд літератури, що складається із 7 підрозділів, характеризує епідеміологію ЧМТ як важливої медико-соціальної проблеми охорони здоров'я, провідну причину летальності та інвалідності працездатного населення

України. Приділено увагу патоморфології травматичного пошкодження мозку та ролі глімфатичної системи у цьому процесі. Надано класифікацію і клінічні прояви ЧМТ в різні періоди травматичного пошкодження мозку. Одне з важких ускладнень ЧМТ – посттравматична епілепсія, у патогенезі якої має значення не тільки процес утворення епілептогенного вогнища і локальна деструкція мозкової тканини, а й подразнення неспецифічних систем мозку, яке викликає також поліморфізм уражень ВНС при травмі, порушення психоемоційного статусу людини з формування психовегетативних синдромів. Наведені сучасні дані про лікувальні заходи в гострому і віддаленому періодах травми. Також дисертант акцентує увагу на ряді невирішених питань і логічно доводить актуальність обраної теми.

В «Розділі 2. Матеріал та методи дослідження», що викладено на 10 сторінках надано загальну характеристику обстеженого контингенту хворих та стислий опис методів дослідження. Було проведено комплексне клініко - нейрофізіологічне обстеження 176 колишніх учасників АТО, які постраждали від мінно-вибухового ураження з різним ступенем і давністю пошкодження ГМ. Акцентовано, що до війни всі пацієнти пройшли огляд психіатра, за результатами якого розладів психоемоційної сфери не виявлено. Хворі включалися в дослідження після заповнення добровільної інформованої згоди пацієнта.

Для детального виявлення вегетативних дисфункцій використаний анкетний метод – «Опитувальник для уточнення ознак вегетативних змін». Вивчення загального вегетативного тону проводилося за допомогою таблиці «24 стигми», вегетативна реактивність - за допомогою рефлексу Даньїні-Ашнера. Вегетативне забезпечення діяльності визначалося за допомогою дозованого фізичного навантаження. Дослідження психоемоційної сфери проводилися за допомогою «Опитувальника пацієнта про стан здоров'я (PHQ - 9)»; «Госпітальної шкали тривоги і депресії», розробленої Zigmond A. і Snaith R. в 1983; «Опитувальника для скринінгу посттравматичного стресового розладу» [195], Міссісіпської шкали оцінки

посттравматичних реакцій і верифікації діагнозу ПТСР (the Mississippi Scale for Combat-Related PTSD).

Для визначення морфологічних та нейрофізіологічних порушень головного мозку використані методи нейровізуалізації (магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію), електроенцефалографію; а також статистичні методи дослідження.

Також в цьому розділі автор приводить опис запропонованих диференційованих способів терапії: спосіб лікування психовегетативного синдрому методом ендоназального електрофорезу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату; спосіб диференційованого лікування ПТЕ і одночасної корекції ВД; спосіб лікування тремору і ВД за допомогою ендоназального електрофорезу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату та фармакологічного лікувального комплексу.

«Розділ 3. Клініко-неврологічна характеристика обстежуваного контингенту хворих» викладено на 20 сторінках, ілюстровано 2 таблицями та 8 рисунками. У ньому дисертант перш за все представила структуру і клінічну динаміку пошкодження головного мозку в учасників АТО, які постраждали від сучасної бойової мінно-вибухової травми легкого, середнього, важкого ступеню в проміжному, резидуальному періодах та періоді залишкових явищ. Виокремлено основні клінічно-неврологічні синдроми, серед яких превалювали цефалгічний синдром та ВД з перманентними порушеннями. Виокремлені особливості посттравматичного головного болю у віддаленому періоді з переважанням хронічного головного болю напруги після легкої ЧМТ. Відмічено, що 10,2% пацієнтів мали епілептичні напади, тобто розвинулася післятравматична епілепсія. Виділено основні типи ЕЕГ у віддаленому відновлювальному періоді у пацієнтів, які перенесли бойову травму.

Посттравматичний стресовий розлад було виявлено у 73,3% обстежених. ПТСР виникав у пацієнтів за 3 - 6 місяців після стресової події. При проведенні

тестування за шкалою Міссісіпі, у всіх випадках діапазон значень знаходився в інтервалі 87-103 бали з $Mo=97$ (92 випадки або 52,3%). Серед захворювань внутрішніх органів провідною патологією були психосоматичні порушення та соматоформні вегетативні дисфункції.

При оцінці клінічних результатів враховувалася тривалість участі пацієнта в АТО (найчастіше більше 6 місяців - 63,1%), як можливості додаткового часу впливу безлічі стрес-факторів, однак виявлялося достатньо однієї травми і короткого проміжку часу для розвитку ПТСР або вираженого органічного, функціонального неврологічного дефіциту.

У Розділі 4. «Аналіз вегетативних змін у різні періоди травми» дана оцінка стану ВНС, показана її домінуюча роль у клінічній картині після травматичних розладів, достовірне наростання вегетативних дисфункцій у періоді залишкових явищ пошкодження мозку. Розділ викладено на 18 сторінках, ілюстровано 7 таблицями та 9 рисунками.

Автор доводить, що в післятравматичному періоді всі пацієнти мають дисфункції ВНС переважно на тлі комозійно-контузійних уражень головного мозку, і робить висновок про виснаження ерготропного ланцюга та зниження адаптивно-приспосувальних реакцій. Досить докладно охарактеризовані основні типи розладів ВНС у таких хворих, відзначено наростання недостатності ВЗД (100,0%) з максимальним збільшенням в 1,5 рази ($p < 0,05$) у віддаленому періоді, що вказує на дезадаптуючий вплив травми на ВЗД.

Проведено аналіз «вегетативного портрету» та динаміки ВД у різні періоди травми. Показано, що в першій групі періоду травми до 4 місяців ($n=8$) визначалися лише перманентні (100,0%) вегетативні порушення ($p < 0,05$), при збільшенні давності травми (5–24 місяці) зареєстровані пароксизмальні прояви за типом ВК ваго-інсулярної спрямованості, що пов'язано з підвищенням вегетативної реактивності парасимпатичного типу та недостатнім ВЗД. У періоді залишкових явищ характерний поліморфізм вегетативних проявів. Електроенцефалографічне

дослідження виявило патологічні зміни в усіх 176 (100%) досліджуваних, проведено розподіл за типами ЕЕГ.

П'ятий розділ «Методики запропонованої сучасної терапії наслідків ЧМТ в учасників АТО» викладено на 25 сторінках, ілюстровано 4 таблицями та 10 рисунками. Присвячено розробці та обґрунтуванню ефективних схем патогенетичної терапії, використано методику корекції ВД у учасників АТО у пізньому періоді ЧМТ неінвазивним методом ендоназального введення препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату. Він був використаний у 50 учасників АТО, які отримали при мінно-вибуховому ураженні різну тяжкість ЧМС та мали різну давність травми. Усім досліджуваним додатково проводилося клініко-нейрофізіологічне та експериментально-психологічне дослідження (тестування та анкетування). Після проведеного лікування препаратом етилметилгідроксипіридину сукцинатом визначилася нормалізація основних автономних характеристик: ВТ на 20,0% ($p < 0,05$) і ВР на 20,0% ($p < 0,05$) та підвищення адаптаційних можливостей організму у вигляді збільшення ВЗД на 16,0% ($p < 0,05$). Також відмічались наступні зміни: достовірне зменшення виразності депресивного синдрому у 20,0% пацієнтів, регрес тривожного синдрому у 22,0% досліджуваних. Таким чином, згідно PHQ-9 самопочуття поліпшилося у 20,0% осіб ($\chi^2=19,8$ $df=4$, $p=0,0005$). Також за запропонованою методикою була проведена корекція тремору у 40 хворих.

Позитивна динаміка отримана при доповненні базової терапії після травматичної епілепсії, (протиепілептичні препарати призначались згідно рекомендації Української протиепілептичної ліги та міжнародних стандартів залежно від типу нападів) одночасною корекцією ВД. Запропонований метод дозволив підвищити ефективність лікування за рахунок індивідуального підходу до кожного хворого в залежності від вираженості вегетативної дисфункції (з урахуванням ВТ) в 72,2 %, ліквідував кризові стани у 88,9% ($p < 0,05$), нормалізував ВТ у 70,0% ($p < 0,05$), що підтверджено покращенням результатів ЕЕГ-дослідження.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дисертації» подано стислий аналіз одержаних результатів, їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних та іноземних дослідників.

Висновки представлені за результатами роботи, містять 6 пунктів, логічно витікають зі змісту дисертації, є науково аргументованими та статистично підтвердженими.

Практичні рекомендації мають вагоме значення для оптимізації лікувальної тактики та прогнозування перебігу посттравматичної епілепсії.

Зміст **автореферату** повністю відповідає змісту дисертації та досить повно відображає її основні положення.

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

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, пропозицій. Дисертація Борисенко О.А. Антоненка виконана на належному методологічному рівні. Визначення проблеми дослідження, формулювання його мети та завдань впливає з ретельного опрацювання літературних джерел; в роботі детально обговорено доречність всіх методів дослідження, визначено принципи формування груп хворих, використано надійні методи статистичної обробки даних. Отримані в процесі роботи матеріали піддано всебічному аналізу. Це забезпечує належний рівень достовірності та обґрунтованості основних положень роботи.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Є зауваження що не є суттєвими і не знижують наукову цінність дослідження: занадто багато уваги приділено анатомії і фізіології вегетативної нервової системи, а також деяким загальноприйнятним методикам, в літературному огляді можна було-б докладніше описати принципи лікування вегетативних дисфункцій, наявна незначна кількість стилістичних неточностей та орфографічних помилок.

Даючи позитивну оцінку дисертаційній роботі в цілому в ході наукової дискусії бажано отримати відповіді дисертанта на наступні запитання:

1. Чи враховували Ви протипоказання до фізіотерапевтичних процедур у хворих, що мали післятравматичну епілепсію? Чи були якісь ускладнення запропонованого способу лікування?
2. Які відмінності вегетативних порушень були у пацієнтів в післятравматичному періоді в залежності від тяжкості травми?

Поставленні запитання і зауваження ні в якій мірі не знижують наукової та практичної цінності дисертації.

Висновок

Оцінюючи результати дисертаційного дослідження в цілому, слід зазначити, що у дисертаційній роботі на основі проведеного комплексного дослідження представлене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, спрямованого на вдосконалення діагностики та лікування наслідків ЧМТ в учасників АТО на підставі вивчення стану вегетативної системи та синдромокомплексів у різні періоди травматичного пошкодження мозку.

Дисертаційна робота Борисенко Оксани Анатоліївни «Клініко-патогенетичні особливості вегетативних розладів та їх корекція в учасників АТО у віддаленому періоді черепно-мозкової травми» є самостійною завершеною науковою працею, що за своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням цілком відповідає вимогам п.11 постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 № 567 (зі змінами), щодо дисертацій, які висуваються на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - неврологія.

Завідувачка кафедри неврології та
дитячої неврології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор



Літовченко Тетяна Анатоліївна