

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата медичних наук, доцента Смоланки А.В., на дисертацію
Борисенко Оксани Анатоліївни «Клініко-патогенетичні особливості вегетативних
розладів та їх корекція в учасників АТО у віддаленому періоді черепно-мозкової
травми» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.15 - нервові хвороби.

Актуальність теми та зв'язок з науковими програмами.

Дисертація Борисенко Оксани Анатоліївни присвячена актуальній проблемі
неврології – удосконалення діагностики та лікування наслідків закритої черепно-
мозкової травми на підставі вивчення стану вегетативної системи та
синдромокомплексів у різні періоди травматичного пошкодження мозку в учасників
антитерористичної операції.

Актуальність проблеми сприяє її всебічному вивченню, тому що черепно-
мозкова травма (ЧМТ) – одна з найбільш частих причин неврологічних
розладів, особливо у працездатних осіб молодого віку. Обтяжливим фактором
є те, що травма найчастіше має хронічний перебіг, впливаючи на захворюваність,
інвалідність, смертність і знижуючи якість життя пацієнтів. В наших умовах рівень
нейротравматизму продовжує зростати у зв'язку зі збройним протистоянням на
сході України, тому зареєстровано значне збільшення кількості молодих людей,
які втратили працездатність після перенесеної бойової травми. Клінічна
симптоматика бойової ЧМТ, як правило, варіабельна з більш вираженими
вегетативними проявами, ніж при травмах мирного часу. Військова травма
відрізняється ступенем тяжкості, поширеністю функціональних дефектів,
поєднаним впливом на організм фізичного і психологічного чинників. Наслідки -
поліморфні: від локального неврологічного дефіциту до загальноомозкової і
множинної розсіяної мікровогнищевої симптоматики, але постійним є
різноманітність вегетативних та емоційно-особистісних розладів. Недооцінювання
їх значимості та некоректне лікування призводить до погіршення клінічної картини:

від когнітивної дисфункції до обмеження соціальної активності та інвалідизації хворих. Все вищевикладене підтверджує актуальність обраної теми, медико-соціальну значимість проблеми і формує стратегію проведених досліджень.

Дисертація є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених 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, строки виконання 2015-2017 рр.) та «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно-обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016-2019 рр.).

Метою дисертаційного дослідження було обґрунтування і оптимізація критеріїв діагностики та лікування наслідків ЧМТ в учасників антитерористичної операції (АТО) на підставі вивчення стану вегетативної системи та синдромокомплексів у різні періоди ТПМ. Завдання дослідження відповідають цій меті. Визначено об'єкт та предмет, методи дослідження: клініко-неврологічний, клініко-анамнестичний, нейрофізіологічний, нейропсихометричний, психодіагностичний, статистичні методи, вегетативне тестування, нейровізуалізація.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автором вперше в Україні досліджена структура і клінічна динаміка пошкодження ГМ в учасників АТО, які постраждали від сучасної бойової мінно-вибухової травми (МВТ) різного ступеню в проміжному, резидуальному періодах та періоді залишкових явищ. Вперше доведена провідна роль ураження ВНС у розвитку ушкоджень мозку віддаленого періоду бойової МВТ. Вперше встановлено, що при сучасній бойовій травмі переважали розлади ВНС з превалюванням патологічних типів ВТ з наростанням парасимпатикотонії, патологічної ВР з її підвищенням за

парасимпатикотонічним типом. Вперше уточнені відомості про нейрофізіологічні відмінності симптоматичної ПТЕ та пароксизмальних вегетативних станів: у більшості обстежуваних з симптоматичною ПТЕ переважав гіперсинхронний вигляд електроенцефалограми (ЕЕГ) (II тип за О.О.Жирмунською), а при пароксизмальних вегетативних проявах – ЕЕГ крива II (гіперсинхронного типу) та IV (пароксизмального типу) за О.О. Жирмунською. Доповнено новими даними стан психоемоційної сфери, окремих психічних функцій пацієнтів, які перенесли бойову травму в різні періоди ТПМ, показано провідну роль тривожно-депресивного синдрому. У більшості ветеранів було діагностовано ПТСР, за Міссісіпською шкалою ці показники знаходилися у високому кореляційному діапазоні, при цьому тривалість перебування в АТО не впливала на його розвиток.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи впроваджено в лікувально-діагностичну роботу неврологічного відділення Миколаївської обласної клінічної лікарні (акт впровадження від 15.02.2019), неврологічного відділення Миколаївського обласного клінічного госпіталю ветеранів війни (акт впровадження від 02.08.2019) та Миколаївського військового госпіталю (в/ч А2428) (акт впровадження від 01.10.2019), КНП МЛН№3 ММР (акт впровадження від 31.07.2020). За темою дисертації надруковані Інформаційні листи УОЗ Миколаївської ОДА, УОЗ Одеської ОДА.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Автор самостійно провела аналіз наукової літератури з даної проблеми, обґрунтувала актуальність та необхідність проведення даного дослідження, самостійно провела комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне та нейрофізіологічне обстеження з подальшим формуванням бази даних для статистичної обробки. Автором здійснені узагальнення та інтерпретація результатів дослідження, підготовлені наукові праці до публікації, сформульовані висновки. Результати наукових досліджень автора відображені у 18 наукових робіт, 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. Публікації повністю відображають зміст.

Структура дисертації. Дисертація побудована за загальноприйнятим у принципом: вступ, огляд літератури, розділ матеріалу та методів дослідження, 3 (три) розділи з викладенням власних досліджень, підсумок, висновки, практичні рекомендації. Дисертація викладена на 180 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних спостережень, а також аналізу і узагальнення результатів, висновків, додатків. Список використаних літературних джерел сформовано наприкінці основної частини дисертації в алфавітному порядку і містить 195 джерел, значна частина джерел - за останні 5 років.

У **вступі** відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладено інформацію, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.

Перший розділ «Огляд літератури» викладено на 28 сторінках, об'єм якого припустимий у дисертаційних роботах. У розділі відображено 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. Обґрунтовані лікувальні фармако-метаболичні антиоксидантні заходи в гострому і віддаленому періодах травми з метою зменшення ступеню інвалідизації пацієнтів. Ґрунтуючи свою думку на даних літератури, автором досить логічно доведено актуальність вибраної теми та її завдань.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» подано загальну характеристику роботи. Було проведено комплексне клініко - нейрофізіологічне обстеження 176 колишніх учасників АТО працездатного віку, які постраждали від мінно-вибухового ураження з різним ступенем і давністю пошкодження ГМ. Строки давності ЧМТ становили від 4 до 39 місяців. 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 більш 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 (проба з 20 присіданнями за 30 секунд з наступною пульсометрією і вимірюванням артеріального тиску). 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). Крім того, використовували методи нейровізуалізації (магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію), електроенцефалографію; а також статистичні методи дослідження. Для корекції вегетативних дисфункцій запропоновані нові методики 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 2,5% розчином 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату та фармакологічного лікувального комплексу.

В третьому розділі «Клініко-неврологічна характеристика обстежуваного контингенту хворих» дисертант перш за все представила структуру і клінічну динаміку пошкодження ГМ в учасників АТО, які постраждали від сучасної бойової мінно-вибухової травми легкого, середнього, важкого ступеню в проміжному, резидуальному періодах та періоді залишкових явищ. Виокремлено всі основні клінічні 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. Під час дослідження 18 (10,2%) пацієнтів мали епілептичні напади: 10 (55,6%) – фокальні усвідомлені; вогнищеві із порушеним усвідомленням були у 2 (11,1%) обстежуваних; у 6 хворих (33,3%) зафіксовано генералізовані напади із моторними проявами і абсансами, що виникли через 6 місяців після травми. Посттравматичний стресовий розлад було виявлено у відповідності з діагностичними критеріями Міжнародної статистичної класифікації 10-го перегляду, Діагностичної статистичної шкали психічних розладів DSM-5 (2013) більш ніж половини обстежених 129 осіб (73,3 %). ПТСР виникав у пацієнтів не раніше, ніж за 3 - 6 місяців після стресової події. При оцінці клінічних результатів враховувалася тривалість участі пацієнта в АТО: від 1,5 до 30 місяців (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 четвертому розділі «Аналіз вегетативних змін у різні періоди травми» дана оцінка стану ВНС, показана її домінуюча роль у клінічній картині, достовірне наростання вегетативних дисфункцій у періоді залишкових явищ пошкодження

мозку. У всіх пацієнтів зареєстровано дисфункції ВНС переважно на тлі комоеційно-контузійних уражень ГМ, що вказує на виснаження ерготропного ланцюга та зниження адаптивно-приспосувальних реакцій. Питому вагу відіграли розлади ВНС з превалюванням патологічних типів ВТ (92,6%) з наростанням парасимпатикотонії (62,5% у проміжному, 41,7% у віддаленому, 61,5% у періоді залишкових явищ); патологічної ВР (100,0%) з її підвищенням переважно за парасимпатикотонічним типом (37,5% у проміжному, 60,2% у віддаленому, 80% у періоді залишкових явищ). У процесі розвитку посттравматичного патологічного процесу 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 вегетативним забезпеченням діяльності. 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» присвячено розробці та обґрунтуванню ефективних схем патогенетичної терапії, використано методику корекції ВД шляхом прямої дії на надсегментарні структури з вегетостабілізуючою метою в 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 різний ступінь ушкодження ГМ та мали різну давність ЧМТ. Усім досліджуваним додатково проводилося клініко-нейрофізіологічне та експериментально-психологічне

дослідження у вигляді тестування та анкетування за вищеописаними методиками. Після проведення лікування відмічались наступні зміни: пацієнтів з важкими проявами депресії залишилось 4 особи (8,0%), депресивний синдром середньої важкості клінічних проявів - лише у 6 осіб (12,0%); а 9 пацієнтів (18,0%) поліпшили свій психоемоційний фон до легких клінічних проявів, 1 (2,0%) - до субклінічних проявів. Також шляхом прямого впливу на надсегментарні структури з вегетостабілізуючою метою методом ендоназального введення етилметилгідроксипіридину сукцинату 2,5% розчину 2 мл була проведена корекція тремору при вегетативних і судинних дисфункціях у 40 учасників АТО. Позитивна динаміка отримана при доповненні базової терапії ПТЕ, (протиепілептичні препарати призначались згідно рекомендації Української протиепілептичної ліги залежно від типу нападів) одночасною корекцією ВД.

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

Висновки дисертації витікають з поставлених автором завдань. В основному висновку зазначено, що в дисертаційній роботі подано удосконалений підхід до діагностики та уточнення патогенетичних механізмів травматичного пошкодження мозку у різні періоди перебігу з урахуванням стану ВНС для визначення патогенетичної терапії та реабілітації учасників АТО після бойової ЧМТ, які мають більш тяжкі та тривалі психоемоційні розлади, потребують більш активного та тривалого лікування. У 6 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Принципових зауважень до висновків немає. Практичні рекомендації витікають з отриманих наукових досліджень, клінічно підтверджені.

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. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Є невеликі зауваження що не знижують цінність наукової роботи. Під час рецензування виникли **питання**, які не знижують цінності дослідження, однак потребують уточнень:

1. В який термін проводилась нейровізуалізація у пацієнтів, в яких зареєстровані дифузні атрофічні зміни з розширенням субарахноїдальних щілин і борозн, розширенням шлуночкової системи, а також вогнищеві зміни?
2. Чому ви вважаєте, що мікровогнищева розсіяна неврологічна симптоматика, психоемоційні розлади (тривога, депресія, ПТСР) обов'язково виникли внаслідок ЧМТ?

Висновок щодо відповідності кандидатської дисертації О.А.Борисенко вимогам. Незважаючи на несуттєві зауваження щодо дисертаційної роботи, дисертація Борисенко Оксани Анатоліївни «Клініко-патогенетичні особливості вегетативних розладів та їх корекція в учасників АТО у віддаленому періоді черепно-мозкової травми» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби є закінченим науковим дослідженням, в якому отримані науково обґрунтовані та оптимізовані результати, що забезпечують рішення проблеми неврології - діагностики та лікування наслідків ЧМТ в учасників АТО на підставі вивчення стану вегетативної системи та синдромокомплексів у різні періоди травматичного пошкодження мозку.

За актуальністю теми, застосованим комплексом сучасних методів та матеріалу, обсягом обстежень та методів, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю висновків і рекомендацій, що відображено в публікаціях здобувача - дисертаційна робота Борисенко О.А. «Клініко-патогенетичні особливості вегетативних розладів та їх корекція в учасників АТО у віддаленому періоді черепно-мозкової травми» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби

відповідає усім вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання...», затвердженого Постановою №567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, а її автор Оксана Анатоліївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби.

Директор Комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології»
Закарпатської обласної ради
кандидат медичних наук, доцент



Смоланка Андрій Володимирович

