

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора Паснок Анжеліки Володимирівни  
на дисертацію Насалик Роксолани Богданівни на тему:  
«Клінічні, нейровізуалізаційні, гемодинамічні та лабораторні  
характеристики у пацієнтів з гідроцефалією при хронічній ішемії мозку»,  
поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби**

**Актуальність теми та зв'язок із науковими програмами.**

Цереброваскулярні розлади - найбільш поширені патологічні стани в неврологічній практиці, численність яких за останнє десятиріччя вагомо збільшилася. З урахуванням прогресуючого старіння населення планети ця проблема обіцяє залишатися актуальною і в майбутньому. Судинні ураження головного мозку в світі займають 3-є місце в структурі загальної смертності, складаючи при цьому до 12% і поступаючись по частоті лише серцево-судинним захворюванням і пухлинам. Так хронічна ішемія головного мозку набуває все більшого поширення, особливо в старших вікових групах і супроводжується когнітивними розладами та судинною деменцією. Остання, як відомо складає 10-25% всіх деменцій в літньому віці. При прогресуванні нейрональної неспроможності внаслідок ішемії головного мозку, ми спостерігаємо замісну гідроцефалію, патогенетичний вплив якої на перебіг судинної деменції, як і чільні її варіанти, при вказаній патології, недостатньо досліджені та вивчені. Ось чому дисертаційна робота Насалик Р.Б., яка спрямована на удосконалення діагностики та уточнення патогенетичних механізмів перебігу хронічної ішемії мозку при наявності гідроцефалії, має науково-практичне значення та є актуальною.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної теми кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Дослідження клініко-патогенетичних співвідношень при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи для розробки нових методів діагностики,

лікування та реабілітації» (№ державної реєстрації 0110U001821) та кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичні співставлення у хворих з хворобами нервової системи; оптимізація методів діагностики та лікування» ((№ державної реєстрації 0118U000364), а її авторка є співвиконавцем зазначеного напрямку досліджень.

**Особистий внесок здобувача.** Насалик Р.Б. самостійно проведено аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук за темою дисертаційного дослідження. Спільно з науковим керівником було визначено та сформульовано мету і завдання дослідження, обґрунтовано методологічні підходи до їх реалізації, визначено необхідний обсяг матеріалу для отримання достовірних результатів при статистичному аналізі. Дисертантка особисто розробила дизайн дослідження, провела в повному обсязі клінічно-неврологічне, нейропсихологічне обстеження пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку (ХІМ), оцінку результатів лабораторних, клінічних та інструментальних методів дослідження, їх статистичну обробку. Авторка самостійно сформулювала основні положення роботи, підготувала публікації, написала та оформила всі розділи дисертації та автореферату.

Результати наукових досліджень Насалик Р.Б. відображені у 20 наукових працях, з яких 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 у іноземному виданні, 15 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, досліджень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційне дослідження виконано на достатньому за обсягом матеріалі – обстежено 170 хворих із ХІМ із яких у 140 діагностували гідроцефалію (ГЦ). До групи порівняння ввійшло 30 пацієнтів із ХІМ без проявів ГЦ. Контрольну групу склали 20 здорових осіб, які були репрезентативні за віком і статтю.

Обрані авторкою критерії включення та виключення в дослідження

зумовили однорідність клінічного матеріалу.

Оцінку стану хворого проводили за стандартним клінічно-неврологічне обстеженням, а також нейропсихологічним обстеженням, яке включало дослідження когнітивних функцій (MoCA-тест, MMSE, FAB, таблиці Шульте, тест «10 слів»), визначення рівня тривожності та депресії (шкала HADS, Бека), оцінку якості життя (опитувальник SF-36).

Окремо ретельно проводився морфометричний аналіз комп'ютерних томограм головного мозку та вивчався стан церебральної гемодинаміки за допомогою ультразвукової доплерографії судин шиї та головного мозку.

Особливим методологічним підходом слід вважати дослідження цитофлуориметричним методом показників раннього та пізнього апоптозу, внутрішньоклітинного окисного стресу, мітохондріальної дисфункції.

Основний досліджуваний параметр – гідроцефалія, що вивчалася у залежності від її форми (внутрішньої, зовнішньої, змішаної).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з застосування програм «Excel» і «Statistica 6.0».

Таким чином, наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані Р.Б.Насалик в дисертаційному дослідженні належним чином обгрунтовані, як за методологічними підходами, так і за обсягом проаналізованого матеріалу.

**Ступінь новизни наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладення у наукових працях.** Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в тому, що авторкою деталізовані патогенетичні механізми ХІМ у хворих із ГЦ, в залежності від форми та важкості останньої з подальшим диференційним з'ясуванням провідних симптомів кожної форми ГЦ.

Вперше дослідження когнітивних функцій, психоемоційного стану та якості життя у пацієнтів із ХІМ проводилося в залежності від форми, локалізації та ступеня вираженості ГЦ. Р.Б.Насалик довела, що наявність ГЦ у пацієнтів із ХІМ

свідчить про більший когнітивного дефіциту, а також що найбільш прогностично несприятливою для когнітивної сфери є внутрішня форма ГЦ.

За результатами показників якості життя у хворих на ХІМ із ГЦ дисертантка визначила, що якість їх життя достовірно знижувалася переважно за станом психічного компоненту здоров'я.

Вперше доведена роль окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у розвитку розладів пам'яті, прогресування неврологічного дефіциту у хворих із ХІМ із ГЦ, оскільки авторкою зафіксовано зростання продукції лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу, з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних активних форм кисню та зі зниженим рівнем потенціалу мітохондріальних мембран.

Окреслена роль гемодинамічних порушень (за даними судинної доплерографії) у прогресуванні когнітивних порушень у хворих із ХІМ при наявності гідроцефалії.

Вперше проведена комплексна оцінка значення клінічно-неврологічних, нейропсихологічних, нейровізуальних, гемодинамічних і лабораторних характеристик внутрішньої, зовнішньої та змішаної ГЦ у перебігу ХІМ.

**Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.** Практичне значення отриманих результатів дослідження полягає в привертанні уваги до феномену гіпертензії при ХІМ, видом та вираженість якої корелює із важкістю порушення когнітивного функціонування та силою депресивних розладів у пацієнтів старших вікових груп.

Проведений комплексний аналіз впливу різних форм ГЦ у хворих із ХІМ на якість життя та психоемоційну сферу пацієнтів, що дозволяє проводити їх патогенетично обґрунтоване лікування.

Особливо слід відзначити практичну цінність доведення важливості ролі процесів апоптозу й окисного стресу в якості одного з патогенетичних механізмів прогресування неврологічного та когнітивного дефіциту у пацієнтів із ГЦ при ХІМ, оскільки це може бути підґрунтям для оптимізації їх лікувальної тактики.

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність I, II, III, IV та IX неврологічних відділень КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня», неврологічне відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» та КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» та у навчальний процес кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

**Характеристика дисертаційної роботи.** Дисертація побудована за загальноприйнятним для медичних робіт принципом, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних та цитованих джерел, який містить 406 посилань (140 – кирилицею, 266 – латиницею) та 7 додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею та 12 рисунками. Дисертація викладена на 250 сторінках друкованого тексту (192 сторінки основного тексту) грамотною державною мовою.

Слід зазначити, що кількість сторінок основного тексту дещо перевищує рекомендовану кількість, проте беручи до уваги кількість розділів власних досліджень, а їх 5 та ретельність проведеного наукового пошуку, можна зрозуміти перевищення ліміту об'єму дисертаційної роботи. В подальшому будуть подані рекомендації, що дозволять авторці скоротити вказану кількість сторінок.

*Вступ*, відповідно до вимог оформлення дисертаційних робіт, містить інформацію, що обґрунтовує актуальність дослідження й обраний напрямок із урахуванням існуючих не вирішених питань у проблемі. *Мета дослідження* визначена Насалик Р.Б., як удосконалення діагностики та уточнення патогенетичних механізмів перебігу хронічної ішемії мозку при наявності гідроцефалії на підставі вивчення клінічних, нейропсихологічних, нейровізуальних, гемодинамічних і метаболічних чинників. Сім завдань дослідження відповідають цій меті та у повній мірі її розкривають. *Об'єктом дослідження* стала хронічна ішемія мозку з гідроцефалією, а *предметом* –

клінічно-неврологічні, нейропсихологічні, нейровізуальні, гемодинамічні характеристики, показники клітинного апоптозу, окисного стресу та мітохондріальної дисфункції.

*Методи дослідження*, що використані дисертанткою: клінічно-неврологічні, нейропсихологічні (з використанням 5 шкал та 3 тестів), ультразвукове дослідження показників церебральної гемодинаміки методом транскраніального дуплексного сканування, комп'ютерна томографія головного мозку з морфометричним аналізом параметрів, цитофлуориметричне лабораторне визначення кількості лейкоцитів крові у стадії апоптозу та некрозу, з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом активних форм кисню та зниженим мітохондріальним потенціалом, статистичні є сучасними й обґрунтованими.

У роботі в повній мірі викладені наукова новизна отриманих результатів і практичне їх значення, подані відомості про їх впровадження й апробацію.

*Розділ 1* (огляд літератури) викладений на 28 сторінках. В ньому авторка окреслює сучасні уявлення про етіопатогенез, клінічні особливості, когнітивні та психоемоційні порушення та морфометричні параметри головного мозку при них, роль окисного стресу та апоптозу у розвитку судинної деменції, характеристики гідроцефалії при ХІМ.

Насалик Р.Б. підкреслює, що не дивлячись на значну кількість наукових досліджень по вказаних питаннях, до сьогодні залишається мало та недостатньо вивченою проблема різних аспектів гідроцефалії у патогенезі та клінічній картині хронічних судинних захворювань, її впливу на психоемоційну та когнітивну сфери.

Тому обґрунтовується необхідність подальшого вивчення клінічно-параклінічних аспектів гідроцефалії, з чіткими методологічними рамками дослідження та з використанням сучасних підходів інструментальної та лабораторної діагностики.

Огляд літератури добре сприймається, підкреслює глибоку обізнаність здобувачки у предметі, що дозволило їй провести ґрунтовний аналіз питання та

перейти до розробки дизайну дослідження. Проте, на нашу думку, ретельні описи клініки стадій ХІМ та поділу мозку на функціональні блоки, що є загальновідомими можна видалити, скоротивши тим самим кількість сторінок дисертації.

У Розділі 2 «*Матеріали та методи дослідження*» авторка спочатку надає коротку загальну характеристику досліджуваної когорти хворих і особливостей стратегії їх обстеження, що використовувалися на клінічних базах.

Авторка чітко надає перелік основних нейровізуалізаційних, гемодинамічних, лабораторних методів дослідження, що застосовувались нею при виконанні дисертаційного дослідження, а також зрозуміло та ретельно описує етапи проведення морфометрії головного мозку і визначення кількості лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу методом проточної лазерної цитофлюориметрії в периферичній крові пацієнтів із ХІМ.

У розділі 2 також подане обґрунтування доцільності застосованих дисертанткою методів статистичного аналізу отриманих результатів при проведенні дисертаційного дослідження. Не було виявлено недоліків даного розділу.

У Розділі 3, «*Клінічна характеристика хворих з хронічною ішемією мозку*» наводяться дані й аналізується загальна характеристика основних груп, із обґрунтуванням їх клінічного розподілу для вивчення особливостей наявних у пацієнтів скарг, синдромів в залежності від стадії важкості ХІМ і форми та ступеня вираженості ГЦ. Вказаний аналіз дозволив виокремити чільні синдроми при легкій, середній та важкій гідроцефалії у хворих із ХІМ, а також стверджувати, що у хворих із деменцією найчастіше виявляється максимально виражена гідроцефалія, що пояснюється замісним характером її виникнення.

Розділ добре ілюстрований таблицями та рисунком, що полегшує сприйняття матеріалу, проте слід звернути увагу на більш коректне форматування таблиць – розміщення таблиць 3.3, 3.4 та 3.6 на окремих аркушах дозволить не враховувати ці сторінки до загальної кількості сторінок основного тексту.

У Розділі 4 «Результати нейропсихологічного дослідження хворих на ХІМ із гідроцефалією» Насалик Р.Б. аналізує результати проведення нейропсихологічного тестування хворих із ХІМ із ГЦ та без із використанням шкал MMSE, MOCA, FAB, HADS тесту «10 слів», «малювання годинника», таблиці Шульте та робить висновки, що у пацієнтів із ХІМ в поєднанні з ГЦ встановлені достовірно вищі рівні тривоги та депресії за шкалою HADS, а також нижчі показники психічного компоненту якості життя за даними Короткого опитувальника здоров'я (SF-36).

Отже, можна зробити висновок, що користуючись різними методологічними підходами, що перевіряють одне одного, авторка переконливо довела вплив ХІМ на формування та вираженість когнітивних порушень, а також співставність важкості останніх із стадією прогресування гідроцефалії.

Розділ ілюстрований 4 графіками. З огляду на великий об'єм дисертації ілюстрації малюнків хворих (рис. 4.3, 4.4, 4.5) краще винести в додатки.

У Розділі 5 «Структурні зміни та морфометрична характеристика головного мозку у хворих на ХІМ з гідроцефалією» представлені результати даних морфометричного оцінювання головного мозку за проведеним дослідженням на мультиспіральному комп'ютерному томографі. Застосування даної методики дозволило об'єктивно підтвердити ряд особливостей показників морфометрії та їх взаємозв'язків при ГЦ в залежності від її форми та локалізації, ступеня тяжкості, а також статі та віку пацієнтів.

Важливим, на нашу думку, є також висновок дисертантки про наявність значних кореляційних зв'язків морфометричних змін із результатами нейропсихологічного тестування.

Не можу не зазначити скрупульозність і методологічний підхід дисертантки при написанні даного розділу, проте таблиці 5.1 та 5.2 краще сформувати на окремих аркушах, а від 5.3 до 5.7 розмістити горизонтально з метою уникнення їх розриву та кращого сприйняття.

У Розділі 6 «Особливості церебральної гемодинаміки у хворих на хронічну



*ішемію мозку з гідроцефалією»* представлені результати вивчення гемодинаміки інтра- та екстракраніальних судин методами транскраніальної та ультразвукової доплерографії. Результати проведеного дослідження засвідчили, що функціональні показники кровотоку та структурні зміни церебральних артерій у хворих із ХІМ із супутньою гідроцефалією мають достовірну відмінність від аналогічних показників у пацієнтів без гідроцефалії. Авторкою доведено, що параметри кровотоку не залежать від статі хворих, проте достовірно відрізняються у хворих 45–59 р. у порівнянні з пацієнтами старше 74 р. та у хворих із внутрішньою гідроцефалією по відношенню до хворих із зовнішньою гідроцефалією, а також при тяжкому ступені гідроцефалії у порівнянні з пацієнтами з легкою гідроцефалією.

Розділ добре ілюстрований графіками та таблицями, проте, ряд таблиць потребують зміни форматування (6.3, 6.5, 6.7, 6.9), а саме горизонтального розташування.

У *Розділі 7 «Роль маркерів клітинного апоптозу, внутрішньоклітинного окисного стресу та мітохондріальної дисфункції при хронічній ішемії головного мозку»* подані результати вивчення вказаних показників. Заслужує на похвалу ретельний аналіз змін не тільки основних параметрів, що досліджувалися цитофлуометрично, але і вивчення існуючих їх кореляційних зав'язків із різними формами гідроцефалії у пацієнтів із ХІМ. Вказаний аналіз дозволив авторці встановити переважаючу роль у клітинній загибелі при внутрішній та змішаній формах ГЦ при ХІМ апоптичних процесів і меншу активацію процесів некрозу. Тоді, як при зовнішній ГЦ в найбільшій мірі активувалися процеси некрозу та відмічена переважна роль порушення трансмембранного мітохондріального потенціалу і меншій мірі окисного стресу. Зауважень до написання даного розділу не виникало.

В розділі *«Аналіз та узагальнення результатів»* Насалик Р.Б. проводить підсумок щодо отриманих результатів і послідовно викладає їх у взаємодії між собою та значенні для обраних кінцевих точок дослідження. Дисертантка

порівнює результати власних даних із даними аналогічних досліджень, при цьому критично оцінює методологічні відмінності різних робіт та намагається пояснити їх відмінності в результатах та висновках. Розділ демонструє глибоке розуміння проблеми, володіння матеріалом, вміння послідовного та переконливого викладення матеріалів та отриманих результатів дослідження.

Вісім висновків, зроблених Р.Б.Насалик, є достатньо обґрунтованими, конкретними, містять необхідне цифрове наповнення і відповідають поставленим меті та завданням дослідження.

Зміст автореферату повністю відтворює основні положення, викладені в тексті дисертації. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

При рецензуванні роботи виникли деякі зауваження. Мають місце поодинокі орфографічні (стор. 5, 26, 39, 69, 86, 91, 128, 164, 180) та стилістичні (стор. 19, 58, 89, 122, 164) помилки. Також наявні некоректні вживання слів:

- В українській мові відсутнє слово «щитовидна», слід вживати термін «щитоподібна» залоза.
- Визначення анатомічної структури зорові поєднуються із словом «горби», а не «бугри».
- Слово «доплерографія» пишеться з однією літерою «п», оскільки воно походить від прізвища Дóплер, яке в українській транслітерації має одну літеру «п».

Проте вказані зауваження не мають принципового значення та не впливають на наукову цінність роботи.

Під час ознайомлення з дисертацією виникли такі запитання до авторки:

1. Прошу сказати, що Ви розумієте під терміном «переднє таламічне випромінювання», який застосований на сторінці 27 в огляді літератури?
2. Чому чоловіки мають гірші морфометричні показники, у порівнянні з жінками виявлене Вашим дослідженням?
3. Чи згодні Ви із ствердженням, що гідроцефалія у хворих із ХІМ має замісне походження (ex vasuo), оскільки формується внаслідок збільшення шлуночків мозку та субарахноїдального простору в умовах прогресуючої атрофії мозку?

**Висновок.**

Дисертаційна робота Насалик Роксолани Богданівни на тему: «Клінічні, нейровізуалізаційні, гемодинамічні та лабораторні характеристики у пацієнтів з гідроцефалією при хронічній ішемії мозку», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною, завершеною науковою працею, містить нове вирішення актуальної проблеми неврології, а саме – вдосконалення клінічної діагностики та з'ясування патогенетичних механізмів перебігу хронічної ішемії головного мозку у поєднанні із гідроцефалією за своєю актуальністю, методологічним рівнем, теоретичним, практичним значеннями та науковою новизною відповідає п. 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за №567 стосовно кандидатських дисертацій, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

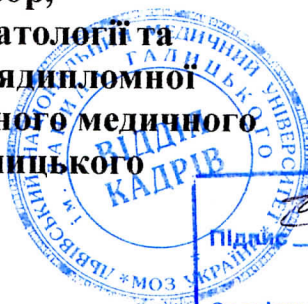
**Офіційний опонент,**

**доктор медичних наук, професор,**

**завідувачка кафедрою невропатології та  
нейрохірургії факультету післядипломної**

**освіти Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького**

**МОЗ України**



Підпис	<i>А.В. Паснок</i>	<b>А.В.Паснок</b>
Засвідчую	<i>М. Мухоморова</i>	
Провідний фахівець відділу кадрів ЛМНУ ім. Данила Галицького		