

Відзив

д.мед.н., професора кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Бобрової В.І. на дисертаційну роботу Турчиної Н.С. на тему: «Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку, перебігу та наслідках гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д26.613.01 в Національному університеті охорони здоров'я України на здобуття наукового ступеня доктора медицини наук зі спеціальності 14.01.15 - нервові хвороби.

1. Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими науковими програмами.

Як відомо, церебральний ішемічний інсульт (ІІ) разом з ішемічною хворобою серця та онкологічними захворюваннями посідають основне місце серед причин захворюваності, смертності та інвалідності населення України. Згідно офіційних статистичних даних МОЗ України, щороку в країні трапляється близько 150 тисяч нових інсультів, які посідають друге місце у переліку головних причин смертності і є провідною причиною інвалідності. Лише 10-20% хворих після перенесеного інсульту повертаються на роботу, з них тільки 8% зберігають професійну придатність, 25% потребують сторонньої допомоги і тільки 10% повертається до попередньої повноцінної життєдіяльності.

Слід також відмітити, що за останні роки серед кількості пацієнтів на гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), відбулось підвищення частоти транзиторних ішемічних атак (ТІА) та омолодження віку у контингенту пацієнтів з гострими неврологічними проявами недостатності мозкового кровообігу.

Попередньо розроблена та доведена концепція патогенетичної гетерогенності II передбачає різноманітність факторів ризику, причин і механізмів розвитку гострого вогнищового пошкодження мозку. При цьому спільними для всіх підтипів II є лише фінальні стадії деструктивного процесу, в той час як їх патогенез є різним.

В науковій літературі останніх десятиліть привернуто увагу також на роль латентного запального процесу в патології судин людини. Крім того доведено: основою патогенезу атеросклерозу є первинне пряме інфікування епітелію судинної стінки бактеріями, вірусами або опосередковане – через вплив цитокінів або білків, що індукуються інфекцією в гострій фазі. Це приводить до запальної реакції в судинній стінці, а стенозуючий атеросклероз артерій є морфологічною основою багатьох захворювань, пов'язаних з розладами судинного кровопостачання, з розвитком як хронічної, так і гострої ішемії та наступними метаболічними, склеротичними та некротичними наслідками.

Основні фактори ризику виникнення інсульту та його рецидиву давно описані в літературі. Доведено, що профілактичні заходи щодо них базуються на усуненні або послабленні дії тих чинників, що можуть бути коригованими, причому значущість певного фактору ризику неоднакова при різних підтипах мозкового інсульту.

Упродовж останніх років з'явилися наукові публікації, що вказують на те, що є категорія хворих на ГПМК, в котрих II маніфестує вірусною інфекцією з підвищенням температури тіла, при цьому в більшості випадків в сировотці крові цих пацієнтів виявляють віруси та антитіла до них. За даними літератури останніх років, до 90% всіх хворих на цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) мають антитіла до вірусів герпесу та Коксаки В.

Виходячи з вище викладеного, представлена дисертаційна робота Турчиної Наталії Степанівни є вельми актуальною, враховуючи велику соціальну значимість ГПМК і невирішені питання з цієї проблеми, а саме –

роль вірусної інфекції в якості предиктору судинної патології головного мозку, в розвитку мозкового інсульту в якості пускового механізму запального процесу крім інших факторів ризику його виникнення, в можливих особливостях перебігу гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу, для чого обов'язково потрібно клінічне та експериментальне обґрунтування. Потребують подальшого розроблення питання прогнозування повторних інсультів, поліпшення результатів їх профілактики, а також удосконалення комплексної терапії з можливим залученням противірусних препаратів.

Таким чином дисертаційна робота Турчиної Наталії Степанівни, що присвячена підвищенню функціонального відновлення хворих на ГПМК на тлі маніфестації вірусної інфекції та профілактики повторного інсульту шляхом клініко-експериментального обґрунтування ролі вірусів у перебігу та наслідках ГМПК, удосконаленню комплексної терапії та вторинної профілактики із залученням противірусних засобів – саме так сформульована мета роботи, без сумніву, актуальна, доцільна і важлива для клінічної неврології.

Дисертаційна робота Турчиної Н.С. відображає багаторічний досвід роботи співробітників кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом двох НДР: «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичне співставлення у хворих на ГПМК, оптимізація методів лікування та профілактики рецидиву», номер державної реєстрації 0114U001358 (термін виконання 2014-2017рр.) та «Визначити особливості перебігу та наслідки інсульту у хворих різних вікових груп з урахуванням генетичних та інфекційних чинників і коморбідної патології», номер державної реєстрації 0118U003695 (термін виконання 2018-2021рр.).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових

положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на достатній кількості обстежень (616 пацієнтів, з яких 307 – це хворі на ТІА та ІІ з анамнестично виявленою маніфестацією та вірусною інфекцією – основна клінічна група і 309 хворих на ГПМК без маніфестації вірусної інфекції – група порівняння), що достатньо для отримання вірогідних результатів.

Дисертація виконана на високому методичному рівні. Для вирішення мети і поставлених завдань, отримання обґрунтованих і достовірних результатів, автором використано цілий комплекс адекватних методів дослідження. Крім загально-клінічних – з визначенням ступеня порушення неврологічних функцій за шкалою NIHSS, оцінкою функціонального відновлення за шкалою Бартел та інструментальних методів дослідження (а саме – спіральна комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія головного мозку з метою верифікації діагнозу, транскраніальна доплерографія), широкого кола лабораторних досліджень як загально-клінічних, так і спеціалізованих вірусологічних з їхньою ідентифікацією на середях в культурах клітин, трансфекцією, серологічним методом дослідження ентеровірусної інфекції, молекулярно-генетичним методом – полімеразно-ланцюговою реакцією для виявлення ДНК та РНК вірусів, з цитологічним та гістологічним аналізом, що використовувались в експерименті разом з електронно мікроскопічними методами, з трансмісійною і скануючою електронною мікроскопією, функціональними пробами у тварин, здобувач провів комплексну статистичну обробку одержаних результатів з використанням параметричних і непараметричних методів. Статистична обробка адекватна меті та завданням дисертаційної роботи, здобувачем залучені сучасні підходи системного аналізу матеріалу дисертації.

Інформативність методів дослідження, що застосована дисертантом у роботі, об'єм клінічного матеріалу, дані проведеного експерименту на мишах у разі гострої експериментальної церебральної ішемії, що відбулась на тлі вірусної інфекції, велика кількість таблиць і рисунків, що підтверджують достовірність отриманих результатів, є достатніми для обґрунтування висунутих автором наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, які здобувач сформулював у своїй дисертації для отримання достовірних результатів, на базі яких зроблені важливі для науки та практичної діяльності висновки.

3. Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладення в наукових працях.

У дисертаційній роботі, базуючись на результатах комплексного клініко-неврологічного, інструментально-нейровізуального, широкого вірусологічного, експериментального та морфофункціонального методів досліджень, адекватної статичної обробки матеріалу дослідження, вперше, комплексно оцінюючи розвиток, перебіг, наслідки ГПМК ішемічного характеру на тлі маніфестації вірусної інфекції в анамнезі, автор отримав цілий ряд важливих положень. Так, встановлений зв'язок між персистуючою вірусною інфекцією в крові і атеросклеротичних бляшках (АБ) внутрішньої сонної артерії (ВСА) з прогресуванням атеросклеротичного процесу та розвитком ГПМК.

Уперше проведене дослідження частоти визначення герпес - та ентеровірусної інфекції в крові хворих на ІІ та ТІА в основній клінічній групі, наданий її спектр, можливі асоціації та вперше зроблено співставлення спектру типів герпесвірусів в АБ і сироватці крові, встановлений зв'язок між окремими типами вірусів та нестабільністю бляшки, ступенем стенозу ВСА. З'ясована роль вірусів як чинника ризику несприятливих функціональних

наслідків та рецидиву ІІ, доведено зростання ризику розвитку його при умові збільшення кількості типів вірусів в комбінації.

Уперше дисертантом розроблено математичну модель прогнозу повторного інсульту, шляхом використання покрокової мультиваріантної бінарної логістичної регресії, з високою прогностичною цінністю, чутливістю, специфічністю, яка передбачає наявність у хворого ДНК вірусу герпесу 1 (HSV1), цитомегаловірусу (CMV), РНК грипу (Flu) та зміни товщини комплексу інтима-медіа (TKIM).

На експериментальній моделі із використанням жирової дієти в мишей уперше розкриті нові етапи атерогенезу церебральних судин. Це дозволяє розглядати атерогенез мозкових судин як результат ураження ендотелію судин під впливом вірусної інфекції.

За допомогою даних проведеного експерименту на мишах із формуванням у них оклюзії загальної сонної артерії, встановлені морфорфункціональні зміни стану клітин головного мозку під впливом вірусної інфекції, які відіграють важливу роль у патогенезі гострого ішемічного ураження головного мозку. Крім того здобувачем вперше запропонована концепція експериментально і патогенетично обґрунтованого застосування противірусних засобів при лікуванні та вторинній профілактиці ішемічного інсульту та ТІА. За результатами проведених експериментальних досліджень отримані патенти на корисну модель №117423 Україна G09B 33/00, Бюл. №12, від 26.06.2017 року «Склад «холестеринової дієти» для моделювання атеросклеротичного ураження у мишей», №117425 Україна G09B 23/28, Бюл. №12, від 26.06.2017 року «Спосіб моделювання атеросклеротичного ураження аорти у мишей».

Результати дисертації повністю викладені в 50 наукових працях здобувача, з яких 29 статей (22 статті у фахових наукових виданнях для публікацій результатів дисертаційних досліджень, що рекомендував ДАК України) та 21 тезі доповідей, що опубліковані у матеріалах наукових

конференцій України та отриманих автором п'яти патентах на корисну модель.

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

Теоретичне значення дисертаційної роботи Турчиної Наталії Степанівни полягає в доповненні існуючих наукових знань про фактори ризику, провокуючі фактори виникнення ГПМК ішемічного характеру, в поглибленні знань щодо етіології, патогенезу їх, а також лікування, профілактики повторних ГПМК, враховуючи встановлений автором зв'язок між персистуючою вірусною інфекцією в крові, атеросклеротичних бляшках ВСА і прогресуванням атеросклеротичного процесу та розвитком гострого ішемічного ураження головного мозку.

Теоретичне значення роботи також полягає у визначенні частоти виявлення герпес- та ентеровірусної інфекції в сироватці крові у пацієнтів на ГПМК, залежно від наявності ознак хронічної персистенції та зв'язок із тяжкістю неврологічних і функціональних розладів і частоти виявлення вірусної персистенції та комбінації різних типів вірусів в атеросклеротичних бляшках хворих, які перенесли каротидендартеректомію, а також у підтвердженні можливого етіологічного зв'язку між вірусною інфекцією та подальшим розвитком ТІА/ІІ і у встановленні кореляційних зв'язків між підтипами гострого ішемічного порушення мозкового кровообігу, що розвинулось на тлі вірусної інфекції.

Практичне значення отриманих результатів полягає в уточненні, в деталізації особливостей клінічної картини, перебігу, функціональних наслідків перенесеного гострого ішемічного ураження головного мозку у пацієнтів з вірусною маніфестацією ГПМК, в доведенні необхідності

застосування запропонованих раніше шкал при обстеженні цієї категорії хворих для оцінки неврологічного статусу, функціонального відновлення.

Важливим для лікарів практичної охорони здоров'я є не тільки їх знайомство з можливими випадками гострого початку ішемічного ураження мозку на тлі вірусної маніфестації і особливостями перебігу такого ТІА або інсульту, а і наведеними автором інформативними критеріями діагностики і диференційної діагностики підтипів ГПМК, а також дестабілізації їх перебігу. Дисертант довів, що фактором ризику виникнення ГПМК може бути і хронічна вірусна інфекція, що персистує в ендотелії судин і впливає на розвиток атеросклерозу. Крім того хронічна вірусна інфекція може бути також і фактором ризику виникнення ГПМК.

Автором визначений вплив окремих типів вірусів та їх асоціацій на тяжкість неврологічних розладів в гострому періоді ГПМК ішемічного характеру, на відновлення неврологічних функцій та доведений зв'язок між частотою підтвердженої маніфестації вірусної інфекції (герпесвірусної та вірусу грипу) та порою року у хворих на II. Крім того проведений аналіз спектру вірусної інфекції в ізольованому вигляді та в асоціаціях у цієї категорії хворих, оцінений вплив окремих типів вірусів та їх комбінацій в крові на регрес неврологічного дефіциту у хворих на ГПМК з вірусною маніфестацією. Визначені особливості клінічних проявів таких ГПМК.

Практичне значення отриманих результатів полягає і в тому, що проведені дослідження підтверджують - параметри церебральної гемодинаміки є важливими діагностичними критеріями різних підтипів гострого ішемічного ураження мозкового кровообігу, що визначають їх перебіг та прогноз у гострому періоді.

Здобувачем визначений причинно-наслідковий зв'язок між наявною вірусною інфекцією і типом та ступенем атеросклеротичного ураження магістральних судин мозку хворого на ГПМК за даними УЗДГ дослідження після перенесеної каротидної ендартеректомії, вивчені особливості

структурних змін в атеросклеротичній бляшці в залежності від наявності вірусу після хірургічного втручання. Все це встановлює найбільш значущі ланки патогенезу гострого періоду різних підтипів ГПМК ішемічного генезу і є підґрунтям для подальшої розробки патогенетично обумовленого лікування хворих на ГПМК ішемічного генезу з вірусною маніфестацією в анамнезі.

Автором доведено, що дослідження герпес- та ентеровірусів у сироватці хворих на ІІ із клінічною маніфестацією вірусної інфекції є важливим етапом обстеження пацієнтів, тому що надає можливість виявляти додаткові чинники ризику прискорення розвитку атеросклеротичного процесу з реалізацією в подальшому у вигляді ГПМК, особливо у разі комбінацій декількох типів вірусів та з урахуванням сезонних впливів.

За результатами досліджень дисертантом отримано патент на корисну модель №93020 Україна А61В 5/00, Бюл. №17, від 10.09.2014 року «Спосіб діагностики ентеровірусної інфекції у хворих на гостре порушення мозкового кровообігу». Враховуючи високу кореляцію між клінічною маніфестацією вірусної інфекції та позитивним ПЛР - тестом хворих на ГПМК, дисертант довів необхідність виокремлювати пацієнтів із вірусною респіраторною інфекцією в анамнезі напередодні інсульту від інших, як групу ризику для застосування диференційованого підходу до їх обстеження та курації, беручи до уваги негативний вплив контамінації на неврологічне і функціональне відновлення цієї категорії хворих. Для підвищення точності прогнозування ступеню функціонального відновлення, а також появи повторних ГПМК доцільно застосовувати розроблену автором модель прогнозу. Отримані дисертантом результати дали підстави рекомендувати застосування противірусного препарату ацикловір у складі комбінованої терапії гострого періоду та вторинної профілактики ІІ хворим із підтвердженою вірусною інфекцією та її маніфестацією напередодні судинної події для покращення функціональних наслідків та зменшення

частоти повторних інсультів. За результатами проведеного здобувачем наукового дослідження отримані патенти на корисну модель №50617 А61Р 9/00 А61Р 17/00 Бюл. №11, 10.06.2010р. «Спосіб профілактики виникнення інсультів на тлі герпетичної інфекції»; №51081 А61К 31/00 А61Р 9/00 Бюл. №12, 25.06.2010р. «Спосіб профілактики виникнення повторного мозкового інсульту на тлі герпетичної інфекції».

Результати дисертаційної роботи Турчиної Наталії Степанівни впроваджені в лікувально-діагностичний процес неврологічних відділень, кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, інших неврологічних відділень лікувальних закладів України та використовуються при читанні лекцій, проведенні практичних занять на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та кафедрі медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика.

5. Характеристика дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Турчиної Наталії Степанівни побудована за традиційною схемою, оформлена згідно вимог ДАК, викладена у вигляді комп'ютерного тексту, містить анотації українською та англійською мовами, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, 10 розділів власних досліджень, в тому числі аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, серед яких достатня кількість літературних джерел за останні 5-7 років. Значно переважають закордонні публікації. Дисертація ілюстрована великою кількістю таблиць (71), рисунків (155) для підтвердження обґрунтованості та вірогідності наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, що автор сформулював у дисертації.

У вступі здобувачем традиційно обґрунтовані актуальність обраної теми дисертації на основі визначення відомої інформації щодо ролі вірусної інфекції в розвитку ішемічних порушень мозкового кровообігу, а також з'ясування питань, що вивчені недостатньо, неповно, мають розбіжності в трактуванні або ще зовсім не розроблялися.

Повно і конкретно показані дані щодо високих показників смертності, інвалідності пацієнтів після перенесеного ГПМК і чіткого покращення стану і виживаємості хворих завдяки якісному лікуванню і медичному обслуговуванню. Визначивши недостатньо висвітлені питання з проблеми розвитку ІІ, ТІА на тлі маніфестації вірусної інфекції, а саме, це - додатковий фактор ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень (цереброваскулярних захворювань); або предиктор судинної патології головного мозку, (що доведено щодо латентних вірусних інфекцій, їх асоціацій); або розгляд акумуляції інфекційних агентів як пускових механізмів запального процесу, а також питання, що не з'ясовані, дискусійні щодо клініко-патогенетичного зв'язку між першим та повторним інсультами у хворих на ГПМК на тлі вірусної маніфестації, (що важливо для можливого прогнозування виникнення повторних інсультів, значного поліпшення профілактики їх розвитку, профілактики інфекційно-запальних ускладнень, які призводять до тяжких, несприятливих наслідків) та зовсім не вивчені питання, автор сформулював мету свого дисертаційного дослідження, розробивши для її реалізації 11 завдань. Мета роботи, завдання її відповідають рівню дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Об'єкт і предмет дослідження визначені правильно. Особистий внесок здобувача незаперечний.

В розділі один «Сучасний погляд на вірусну інфекцію як фактор ризику розвитку та прогресування атеросклерозу з фіналізацією у вигляді гострих порушень мозкового кровообігу» (огляд літератури), автор, висвітливши

дані численних джерел використаної літератури щодо проблем, що розглядаються в дисертаційній роботі, в чотирьох підрозділах розглянула питання факторів ризику розвитку як цереброваскулярної патології, так і встановлення експериментального зв'язку між вірусною інфекцією, розладами ліпідного обміну і порушенням мозкового кровообігу (1.1); вірусна інфекція (герпес – та ентеровірусна) як фактор ризику розвитку атеросклерозу та його ускладень – цереброваскулярних захворювань. Вплив сезонності на розвиток ішемічного інсульту (1.2); Місце інфекції в патофізіології атеросклеротичних процесів каротидних артерій, нестабільності і прогресуванні атеросклеротичних бляшок у хворих на цереброваскулярні захворювання (1.3); Прогнозування повторного ішемічного інсульту та методи фармакологічної корекції порушень після гострих ішемічних розладів, асоційованих з вірусною інфекцією (1.4) і чітко виділила питання, що мають розбіжності в трактуванні, що вивчені неповно або зовсім не вивчалися і сформувала свій дизайн наукового дослідження. По-перше, це - частота виявлення ентеровірусів у хворих на ГПМК, їх зв'язок з тяжкістю клінічних проявів інсульту (майбутній II етап дизайну дослідження дисертанта); по-друге, це зв'язок з сезонністю (I етап дизайну дослідження); далі - значення частоти та спектру вірусів в атеросклеротичних бляшках прооперованих ВСА після перенесеної хворими каротидендартеріємії (III етап дизайну дослідження); визначення полімеразноланцюгової реакції (ПРЛ) в сироватці крові у пацієнтів основної групи для вивчення її частоти зустрічаємості та впливу на тяжкість інсульту за шкалою NIHSS, на функціональне відновлення за шкалою Бартель, визначення прогностичних чинників повторного інсульту та розробки прогностичної моделі для пацієнтів із виявленими вірусами в сироватці крові та змінами ТКІМ (IV етап дизайну дослідження дисертанта); визначення ефективності противірусних препаратів у вторинній профілактиці наслідків ІІ в основній групі з розподілом на дві групи: з

використанням та без призначення ацикловіру (V етап дизайну дослідження) Турчиної Н.С..

Закінчуючи аналіз огляду літератури дисертанта, можна вважати, що здобувач при цьому проявив себе сформованим науковцем, який глибоко вивчив сучасні літературні джерела з обраної теми, використав їх при формулюванні мети і завдань дисертаційної роботи, в подальшій оцінці результатів власних досліджень, в формулюванні висновків і практичних рекомендацій. Здобувач чітко обмежив знані і невизначені проблемні питання з теми дисертаційної роботи, що відобразив в подальшому при формулюванні мети та завдань своєї наукової роботи. Огляд літератури став добрим підґрунтям для виконання власних досліджень дисертанта.

Другий розділ характеризує матеріал і методологію дослідження. У підрозділі 2.1 традиційно викладена узагальнена характеристика набраного клінічного матеріалу. Логічним і обґрунтованим видається поділ 616 обстежених хворих на мозкові інсульти і ТІА ішемічного характеру в обох судинних басейнах на дві клінічні групи – основна група – з ознаками клінічної маніфестації вірусної інфекції (309 хворих) і група порівняння (307 пацієнтів) з класичним початком ГПМК, яким проведене комплексне клініко-параклінічне обстеження. В обох клінічних групах вікові та гендерні характеристики, патогенетичний підтип інсульту, середній бал за шкалою NIHSS суттєво при поступленні не відрізнялись. Розписані критерії включення та критерії виключення забору пацієнтів до дисертаційного дослідження.

Підрозділ 2.2 присвячений опису методів дослідження, що застосовані здобувачем, для подальшого обстеження хворих та проведення експериментальної частини дисертації, аналізу результатів дослідження, формулювання висновків.

Методи дослідження (клініко - неврологічні; інструментальні; вірусологічні; трансфекція - вірусологічне дослідження з подальшою ідентифікацією ендартеріальної бляшки; методи експериментального дослідження (гістологічні, трансмісійна електронна мікроскопія) викладені скрупульозно, детально. Статистична обробка матеріалу дослідження адекватна.

Розділ три дисертаційної роботи здобувач присвятила виявленню сезонних варіацій частоти виявлення герпетичного сімейства та вірусу грипу у хворих на ІІ.

Автор, за допомогою статистичного дослідження, обґрунтувала співпадання окремих місяців двох сезонів – зима, осінь – коли мало місце підтверджене виявлення вірусів герпесів (1 – у 52,8%; 6 – у 44,4%), вірусу грипу (27,8%) і місячне сезонне превалювання розвитку ішемічних уражень головного мозку. При цьому у виявленому відсотку хворих основної групи (це – 25% від загальної кількості, серед яких у 90,6% автор виявила геном вірусу герпесу і вірусу грипу), геном маніфестації вірусної інфекції визначався у 33,0 % в зимовий і осінній періоди року (частіше з листопада по січень, зі зниженням до 25,0% у лютому, квітні, вересні та жовтні місяцях).

Причому достовірно більше було виявлено хворих з двома та більшою кількістю вірусів, якщо порівнювати з літнім періодом року ($p=0,017$). За результатами виявлених даних, здобувач зробив висновок, що спільні ланки патогенезу інфекційного захворювання і атеротромботичного підтипу ІІ дозволяють припустити, що збільшена кількість виявлених вірусів може бути тригером наростання кількості інсультів в осіннє – зимовий період року.

У розділі чотири «Роль ентеровірусів у розвитку ІІ та його наслідків» здобувач довела роль ентеровірусної інфекції в розвитку атеросклерозу судин головного мозку та клінічних проявів ІІ, в визначенні маркерів РНК

цих вірусів та розробила критерії діагностики ентеровірусної інфекції у хворих на ГПМК на фоні атеросклеротичного ураження судин. Дисертант довела, що у $23,6\% \pm 5,9\%$ пацієнтів на ГПМК ішемічного (атеросклеротичного) характеру ідентифіковані віруси КоксакіВ (серотипи 2, 3, 4) та ЕСНО (серотипи 6, 9, 27, 29). При цьому здобувач з'ясувала, що регрес неврологічного дефіциту та відновлення неврологічних функцій за шкалою NIHSS відбувається повільніше у випадках підтвердження наявності геному ентеровірусів за даними медико – генетичного дослідження, де позитивна ПЛР асоціювалась з достовірно тяжчим неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS та даними серологічного дослідження. Тобто автором підтверджено, що дослідження імуноглобулінів G важливо для підтвердження функціонального відновлення хворих ГПМК.

Серед пацієнтів на ГПМК з доведеними вірусами в сироватці крові у 59,2% діагностовано герпес віруси 1, герпесвіруси 2 (40,8%), герпесвіруси 6 (28,0%), цитомегаловіруси – 24,5%, грипу – 25,5% (вірус ГРВІ – 4,1%, аденовірус - 5,1%). Серед не вірусних мікроорганізмів виявлялися в 19,4% - мікоплазма та уреаплазма, по 10,2% - хламідії, токсоплазмоз. Крім того виявлені комбінації двох (найчастіші герпес вірусів 1 і 2 (32,7%), щонайменше трьох типів (причому 47,1% цих комбінацій – це були асоціації з вірусом грипу).

У п'ятому розділі дисертант розглянула роль вірусної персистенції в АБ у 103 хворих основної групи на ГПМК, які перенесли хірургічне втручання з приводу системного стенозу ВСА. Довівши зв'язок вірусної персистенції з характеристиками АБ, ступенем каротидного стенозу та вірусною персистенції в периферичній крові, дисертант визначив, що ризик нестабільності гіпоехогенних ембологенних АБ у ВСА підвищується саме у разі персистенції в бляшках герпес вірусу 2 (HSV2 – в 1,49 разів),

цитомегаловірусу (CMV) та герпес вірусу 1 (HSV1 - в 1,85 разів) цитомегаловірусу в асоціаціях (в 1,61 рази).

Ризик нестабільності АБ підвищували і визначені автором саме комбінації вірусів: герпес вірус 1 + герпес вірус 2 - в 1,5 рази, цитомегаловірус + герпес вірус 1 - в 1,9 разів, цитомегаловірус + вірус Епштейна – Барр – в 1,7 разів. При цьому інші комбінації вірусів або самі інші віруси не підвищували ризик нестабільності АБ.

Відносним ризиком розвитку вираженого стенозу у хворих з симптомами ВСА визнана автором асоціація герпес вірусу 1 і людського герпес вірусу 6 (HSV6), а також герпес вірусів 1 + 2 і 6 в АБ у разі персистенції, при чому частота виявлення вірусів не залежала від ступеню стенозу та наявності нестабільності бляшок (відповідно $p=0,874$; $p=0,49$).

Спектр вірусів, виявлених в АБ, частково співпадав зі спектром виявлених вірусів в сироватці крові – це цитомегаловірус (CMV - у 30,1% хворих, віруси герпесу 1, 2 (HSV1 – 57,3%; HSV2 – 29,5%); вірус грипу (Flu) в загальній кількості оперованих пацієнтів із системним стенозом ВСА. Крім того автором знайдений достовірний зв'язок наявності РНК вірусу грипу (Flu) в крові в асоціації з різними вірусами та декомпенсацією атеросклеротичного процесу, розвитком тромботичних ускладнень, маркерами яких вважаються нестабільні ембологенні бляшки.

При гістологічному дослідженні фрагментів судин хворих після хірургічного втручання здобувачем визначено, що в основній клінічній групі переважав відсоток АБ з ускладненнями (а саме – виразкування, розрив фіброзного покриття, пристінковий тромбоз, крововилив в бляшку), в інтимі судин прооперованих пацієнтів виявлялась також більш виражена лімфоцитарна інфільтрація в відносно до групи порівняння.

Навівши в шостому розділі дисертації виявлену частоту 8 геномів вірусів, їх асоціацій та чотири види бактерій у хворих на ГПМК з ознаками клінічної маніфестації вірусної інфекції в анамнезі, здобувач визначив, що тільки в 21,4% пацієнтів був наявним один тип вірусу. Найчастіше серед комбінацій трьох типів вірусів, які переважали, зафіксовані герпес віруси 1 + 2 + вірус Епштейна – Барр в 10,2%; герпес віруси 1 + 6 + вірус Епштейна – Барр (9,2% пацієнтів). Асоціація з вірусом грипу діагностувалась в 47,1% пацієнтів. Всього асоціації вірусів більше одного виявлені у 88,6% (зокрема, двох вірусів – у 52,0% хворих на ГПМК).

Вплив виявлених типів вірусів та їх асоціацій на клінічний перебіг, ступінь його тяжкості у пацієнтів на ГПМК ішемічного генезу, рецидивність ТІА, ІІ за наявності герпетичної інфекції здобувач ретельно розглянула у сьомому розділі свого дисертаційного дослідження. Цей розділ здобувач ретельно присвятила також вивченню впливу вірусної інфекції на неврологічні та функціональні наслідки ІІ у 220 хворих в гострому періоді ІІ без вірусної маніфестації і за період їх стаціонарного лікування та у 70 – з наявною вірусною маніфестацією, підтвердженою вірусологічними дослідженнями, а також порівняльному аналізу цих наслідків. Автор довела, що за даними шкали NIHSS у хворих із анамнестичною вірусною маніфестацією, на 4 та більше балів відбувалось повільніше відновлення цих функцій, ніж в групі порівняння. Катамнестичне однорічне дослідження, післяінсультного періоду, проведене дисертантом, констатує, що у пацієнтів основної групи відновлення неврологічних функцій було достовірно гіршим за даними індексу Бартел , ніж у групі порівняння.

У двох підрозділах восьмого розділу здобувач охарактеризувала роль вірусної інфекції в якості прогностичного чинника виникнення повторних ГПМК після першого ІІ або ТІА у трирічному періоді спостереження при попередньому визначенні незалежних прогностичних факторів рецидиву.

При цьому, з 38-ми хворих із повторним ГПМК, у 12 пацієнтів повторний ІІ розвинувся в основній групі та в 26-ти – в групі порівняння. Доведено, що за наявності вірусу герпесу 1, відносний ризик повторної гострої мозкової події збільшувався в 3,6 рази, за наявності вірусу герпесу 2 – в 2,7 рази, цитомегаловірусу – в 7,5 разів, у разі варіцелла зостер вірусу – в 4,5. За наявності комбінації вірусів: герпес вірус 1+цитомегаловірус – в 9 разів; герпес вірусів 1+6 – у 4,5; герпес вірусу 1+вірус Епштейна-Барр – у 4,5; герпес вірусів 1+2 – у 3,86 разів. Тобто автором доведений вплив вірусних комбінацій на частоту відносного ризику виникнення повторних судинно-мозкових подій і після раніше перенесених ТІА, а не тільки ІІ, за даними катамнестичного трирічного дослідження післяінсультного періоду.

Визначивши незалежні прогностичні фактори виникнення повторного ГПМК в основній групі хворих, для розроблення персоніфікованого підходу до вибору профілактики його рецидиву, здобувач підібрав ще багато змінних факторів, що пов'язані з трирічним рецидивом ГПМК з наступним проведенням кореляційного аналізу та багатофакторним покроковим логістичним регресійним аналізом. Тобто, позитивним виходом восьмого розділу є розроблення математичної моделі (з чутливістю – 100,0%, специфічністю – 83,10%) прогнозу рецидиву у хворих на ІІ із анамнестичною маніфестацією вірусної інфекції, що важливо для оптимізації лікувально-діагностичного процесу в неврологічних відділеннях України.

Шість підрозділів дев'ятого розділу дисертації «Дослідження структурних основ розвитку пошкодження клітинних утворень головного мозку на тлі герпесвірусної інфекції», автор присвятила експериментальній частині дисертації, яка відображує класику написання дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Пошкодження клітинних утворень головного мозку на тлі герпесвірусної інфекції вивчалось здобувачем як у контрольній групі

тварин, так і у мишей, які успішно перенесли інфікування вірусом простого герпесу (на тлі вживання жирної дієти). Змоделювавши атеросклеротичне ушкодження судинних стінок та ішемію мозку у 71 миші, здобувач дослідила особливості структурних змін у корі головного мозку тварин з цією набутою вірусною інфекцією і також при наступному застосуванні, шляхом внутрішньочеревного введення мишам в експерименті противірусного препарату - ацикловіру. Крім вище зазначеного, автор підтвердила отримані нею результати експерименту, продемонструвавши результати скануючої електронної мікроскопії. Здобувач зробила висновок про зв'язок нейроінфекції з експериментальною ішемією (оклюзією загальної сонної артерії), згідно результатів аналізу динаміки розвитку структурних змін у корі мозку мишей, заражених вірусом простого герпесу.

Одним із основних розділів дисертації є розділ десять, конкретно пов'язаний з підвищенням ефективності лікування хворих на гостре ішемічне ураження головного мозку на тлі вірусної інфекції, що автор взяла за мету свого дисертаційного дослідження.

Здобувач дослідила ефективність застосування ацикловіру, в поєднанні зі стандартною терапією (статини, антиагрегати тощо), в комплексному лікуванні та профілактиці розвитку рецидивів ГПМК і зробила висновок про доцільність призначення противірусних препаратів в даній ситуації, причому цей висновок дисертант підтвердила катамнезом – трьома роками спостереження хворих на ГПМК обох клінічних груп. Нагадаю, що в попередньо проведеному експерименті на мишах, дисертант довела доцільність застосування ацикловіру на фоні інфікування мишей герпес вірусом 1.

Дисертант визначила, що за даними катамнестичного дослідження в різні терміни післяінсультного періоду (1, 6, 12, 36 міс.) противірусний препарат ацикловір, який використовувався в комплексному лікуванні після

перенесеного ТІА/ІІ, а також двічі на рік при проведенні повторних курсів лікування у хворих основної групи (з герпетичною інфекцією в сироватці крові (n=35) і групи порівняння хворих на ГПМК, в яких не були виявлені віруси в сироватці крові і не застосувалась противірусної терапії, профілактують як розвиток повторних ГПМК, так і є вторинною профілактикою серцево-судинної патології пацієнтів з цереброваскулярною патологією. Доведена також ефективність противірусної терапії на етапах відновлення хворих на ГПМК з підтвердженою ПЛР у хворих із маніфестною вірусною інфекцією, особливо при сезонних загостреннях, що підтверджено поліпшенням відновлення неврологічного дефіциту та зниженням трирічної частоти рецидиву, особливо у пацієнтів із наявністю трьох і більше типів вірусів.

У наступному, одинадцятому розділі, «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант наводить підсумок виконаної наукової роботи, розставляє логічні акценти на вагомих аспектах проблеми, що вивчалась, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, ще раз звертає увагу на практичне значення отриманих наукових результатів. Цей розділ дисертації демонструє професійну зрілість, наукову кваліфікацію здобувача, новизну проведеного наукового дослідження, високий теоретичний рівень і практичне значення дисертаційної роботи Турчиної Наталії Степанівни.

Висновки дисертації повністю обґрунтовані, впливають із змісту роботи, із поставленої мети та завдань дослідження. Викладені чітко, конкретно. Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в профілактичній та клінічній практиці завершують викладання дисертації, достовірно обґрунтовані, сформульовані чітко і грамотно.

Таким чином, мета, що поставлена в дисертаційній роботі здобувачем Турчиною Н.С., досягнута, поставлені завдання вирішені повністю.

Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертації та її результати.

В процесі рецензування дисертаційної роботи Турчиної Наталії Степанівни принципів зауважень не виникло. Мають місце поодинокі помилки при комп'ютерному наборі тексту дисертації. Можна сказати, що забагато ілюстративного матеріалу, але – це право автора, це обґрунтовує фактичний матеріал, допомагає аналізувати його і зробити правильні висновки. Можливо, треба було б проілюструвати ефективність запропонованого противірусного лікування хворих на ГПМК ішемічного характеру, на фоні маніфестації вірусної інфекції, у вигляді викладки із історії хвороби.

Але наведені зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи, що містить важливі положення як для практичного лікаря, так і для науковця, а також справляє враження добре обміркованої та ретельно виконаної наукової праці.

В порядку наукової дискусії вважаю за необхідне поставити до дисертанта декілька запитань:

Запитання 1. Охарактеризуйте, будь ласка, основні клінічні особливості та перебіг ГПМК у пацієнтів із попереднім вірусним навантаженням. Віддифференціюйте від діагнозу «енцефаліт», що особливо важливо на догоспітальному етапі.

Запитання 2. Які дані методів нейровізуалізації свідчили про наявність не тільки вогнища ішемії, а і про одночасну наявність вогнищ за рахунок вірусної інфекції? Чим відрізняються такі вогнища?

Запитання 3. Чи є якийсь аналог вже виконаної дисертаційної роботи, що нагадує Вашу, чи є тільки наукові праці, на які Ви посилаєтесь в огляді літератури?

Висновок

Дисертаційна робота Турчиної Наталії Степанівни на тему **«Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку, перебігу та наслідках гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу»**, що подана у спеціалізовану вчену раду Д26.613.01 зі спеціальності 14.01.15-нервові хвороби є закінченим комплексним самостійним науковим дослідженням автора. В дисертаційній роботі одержані нові науково обґрунтовані результати, підкріплені доказовою базою. Автор представив новий підхід у вирішенні проблем покращення лікування та вторинної профілактики ішемічного інсульту у хворих із маніфестною вірусною інфекцією в анамнезі з визначенням частоти, спектру герпес- та ентеровірусної інфекції, можливих вірусних асоціацій, з встановленням зв'язку між персистенцією в крові, ступенем атеросклеротичного ураження церебральних судин, перебігом та наслідками повторних ГПМК, з експериментальним підтвердженням ролі вірусної інфекції в розвитку, перебігу, наслідках ГПМК та потенціюючого впливу її на змодельований у мишей атеросклеротичний процес, з доведеною необхідністю призначення, попередньо апробованої на тваринах, противірусної терапії, у хворих на ГПМК ішемічного характеру з вірусною маніфестацією його, з підтвердженою ПЛР, в комбінованій терапії та вторинній профілактиці мозкового інсульту.

Робота виконана згідно плану двох НДР кафедри неврології Національного університету ім. О.О. Богомольця.

Актуальність теми дисертаційної роботи, наукова новизна, теоретичне і практичне значення її, високий методичний рівень, обсяг проведених

досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій дозволяють вважати, що дисертаційна робота Турчиної Наталії Степанівни відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013р., із змінами, внесеними постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.15р., а сам дисертант як кваліфікований лікар-невролог і науковець, без сумніву, заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби.

Офіційний опонент

д. мед. н., професор

кафедри медицини невідкладних станів

Національного університету охорони

здоров'я України імені П.Л.Шурика

МОЗ України



/Боброва В.І./

В.І. Боброва засвідчує
секретар *В.В. Гречин*