

ВІДЗИВ

член-кореспондента НАМН України д.мед.н., професора завідувача відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Кузнєцової С. М. 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 імені П.Л.Шупика 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.

Поширеність і тяжкість гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу, високий рівень летальності та інвалідизації пацієнтів, що призводять до суттєвого порушення соціальної і побутової адаптації, зниження якості життя обумовлюють актуальність дисертаційної роботи. Встановлено, що хронічний запальний процес, зумовлений вірусною персистенцією відіграє значну роль в патогенезі атеросклерозу та судинного пошкодження, прискорюючи таким чином розвиток ішемічних порушень. Доведено, що запалення посилює пошкодження мозку в умовах ішемії тому розглядається в якості потенційної терапевтичної мішені. Тривалий одночасний вплив декількох вірусних агентів може мати синергічний вплив на судинне пошкодження. Також необхідно враховувати, що вірусна персистенція може негативно впливати на стабільність атеросклеротичних бляшок, зумовлюючи їх пошкодження та розвиток вторинних ускладнень у вигляді тромбозів та емболій. На сьогодні чинникам ризику ішемічного інсульту приділяється значна увага, а дослідження фокусуються не лише на традиційних визнаних факторах.

За даними ВООЗ, захворювання, пов'язані з вірусами простого герпесу, займають друге місце після вірусу грипу в якості причини летальних випадків від вірусних інфекцій. Вірусами простого герпесу інфіковано більше половини

дорослого і дитячого населення земної кулі. Інфікування щонайменше 8-ма клінічно значимими герпесвірусами, зростання частоти захворюваності пов'язують зі збільшенням частоти імунodefіцитних станів, несприятливим техногенним впливом на організм людини та достатньою генетичною мінливістю цих мікроорганізмів. Герпесвіруси мають нейротропні та лімфотропні властивості, вираженість яких залежить від конкретного типу вірусу, однак вони можуть вражати майже всі органи і тканини людини. В свою чергу ентеровірусна інфекція показує позитивний зв'язок з атеросклеротичним ураженням, що було підтверджено в низці експериментальних та клінічних робіт.

Поставленою метою роботи Наталі Степанівни Турчиної є підвищення ефективності неврологічного та функціонального відновлення хворих із гострими ішемічними порушеннями мозкового кровообігу на тлі маніфестної вірусної інфекції та профілактики повторного інсульту шляхом клініко-експериментального обґрунтування ролі вірусів у перебігу і наслідках ГПМК, удосконалення комплексної терапії та вторинної профілактики із залученням противірусних засобів.

Для досягнення мети були окреслені 11 завдань дослідження, які охоплювали вивчення зв'язку між частотою підтвердженої маніфестної вірусної інфекції у хворих на ішемічний інсульт та порою року, дослідження частоти виявлення ентеровірусів в крові хворих, вивчення спектру герпесвірусної інфекції та їх зв'язку із тяжкістю та динамікою неврологічного дефіциту, впливу вірусної інфекції на функціональні наслідки інсульту в різні терміни, ролі вірусної інфекції у розвитку повторних ішемічних порушень мозкового кровообігу, експериментальному вивченню впливу вірусної інфекції на активність та розповсюдженість змодельованого атеросклеротичного процесу, доцільності застосування ацикловіру у розвитку гострої церебральної ішемії в мишей на фоні інфікування HSV1 шляхом співставлення морфо-функціональних, та клініко-лабораторних показників в групах дослідження, визначення ефективності

протівірусної терапії у функціональному відновленні та вторинній профілактиці ішемічного інсульту хворих із персистуючою вірусною інфекцією.

Враховуючи вищезазначене, можна стверджувати що робота, присвячена визначенню ролі вірусної інфекції в розвитку, перебігу та наслідках гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу є сучасною та актуальною.

Дисертаційна робота Турчиної Н.С. є одним з фрагментів роботи співробітників кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, присвяченої виконанню двох НДР: «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичне співставлення у хворих на ГПМК, оптимізація методів лікування та профілактики рецидиву», номер державної реєстрації О114U001358 (термін виконання 2014 – 2017 рр.) та «Визначити особливості перебігу та наслідки інсульту у хворих різних вікових груп з урахуванням генетичних та інфекційних чинників і коморбідної патології», номер державної реєстрації О118U003695 (термін виконання 2018 - 2021рр.).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконувалась в період з 2011 по 2020 рік і складалась з двох фрагментів: клінічного та експериментального. Клінічний фрагмент роботи мав чотири етапи дослідження. В дослідження увійшло 616 хворих на ГПМК, з них 307 склали основну групу, 309 - групу порівняння, серед яких в 35 неврологічні захворювання не пов'язані із судинною патологією. До експериментального фрагменту було залучено поетапне дослідження із використанням 248 мишей лінії Balb/C масою 20-23 г.

Автором використаний цілий комплекс адекватних методів дослідження: клініко-неврологічні методи – оцінка неврологічного статусу за шкалою NIHSS, оцінка функціонального відновлення за шкалою Бартель, спіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, транскраніальна доплерографія,

вірусологічні методи виявлення вірусів та їхня ідентифікація на середках в культурах клітин, трансфекція, серологічний метод дослідження ентеровірусної інфекції, молекулярно-генетичний метод: полімеразно-ланцюгова реакція для виявлення ДНК та РНК вірусів, цитологічний та гістологічний аналіз, які використовувались в експерименті разом із електронномікроскопічними методами: трансмісійної та скануючої електронної мікроскопії, функціональні проби у тварин, всі розрахунки проводили за допомогою статистичного пакета аналізу даних IBM SPSS Statistics 22.

Статистична обробка здійснена здобувачем у відповідності до сучасних вимог. Вибір статистичного критерію з метою перевірки гіпотез визначали типом та розподілом даних. У разі нормального розподілу даних порівняння середніх значень проводилось за допомогою парного t-критерію Стюдента для пов'язаних вибірок та t-критерію Стюдента для непов'язаних вибірок. Для даних, розподіл яких відрізняється від нормального, порівняння змінних проводилось за допомогою критерію знакових рангів Уїлкоксона для пов'язаних вибірок та критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок. Для визначення ймовірності виникнення події залежно від значень змінної виконували лінійний регресійний аналіз з розрахунком коефіцієнта детермінації R^2 . Нульову гіпотезу рівності змінних відхиляли при $p < 0,05$.

Таким чином, достатня кількість обстежених пацієнтів, доцільне використання сучасних і високоінформативних клініко-інструментальних та лабораторних методів дослідження, якісні статистична обробка отриманих даних та високий науково-методичний рівень проведеного дослідження забезпечили логічні та науково обґрунтовані висновки та рекомендації дисертаційної роботи. Все вище зазначене дозволяє вважати наукові положення даної дисертації достовірними та обґрунтованими.

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

Автором, вперше, базуючись на результатах комплексного багатофакторного клінічного дослідження вивчено і проаналізовано перебіг ішемічного інсульту у хворих із персистуючою вірусною інфекцією. На підставі клінічних, нейровізуалізаційних, лабораторних, експериментальних та морфофункціональних досліджень встановлено зв'язок персистуючої вірусної інфекції з прогресуванням атеросклеротичного процесу та розвитком гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. Дисертантом вперше встановлено зв'язок між певними типами вірусів, ступенем стенозу та стабільністю атеросклеротичних бляшок внутрішніх сонних артерій. В результаті проведених досліджень, встановлено зростання ризику ішемічного інсульту при збільшенні кількості типів вірусів та доведено роль вірусного геному як чинника ризику несприятливих функціональних наслідків та рецидиву інсульту. Вперше розроблено математичне моделювання прогнозу повторного інсульту з високою прогностичною цінністю, чутливістю специфічністю. З застосуванням сучасних експериментальних методик, вивчені морфофункціональні зміни стану клітин головного мозку під впливом вірусної інфекції. Вперше запропонована концепція експериментально та патогенетично обґрунтованого застосування протівірусних препаратів при лікуванні та вторинній профілактиці ішемічного інсульту та ТІА.

Проведене дослідження поглиблює знання щодо етіології та патогенезу, лікування та профілактики ТІА/І на підставі встановлення зв'язку персистуючої вірусної інфекції в крові і атеросклеротичних бляшках ВСА з прогресуванням атеросклеротичного процесу та розвитком ГПМК. Проведені експериментальні дослідження, за результатами яких 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». Дослідження герпес- та ентеровірусів у хворих на ішемічний інсульт із клінічною маніфестацією вірусної інфекції є важливим етапом обстеження пацієнтів, за результатами досліджень 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 позитивною ПЛР хворих на ГПМК, доцільно відокремлювати пацієнтів із вірусною респіраторною інфекцією в анамнезі напередодні інсульту від інших для застосування диференційованого підходу до їх обстеження та курації. Для підвищення точності прогнозування ступеня функціонального відновлення, а також повторних ГПМК доцільно застосовувати розроблену модель прогнозу, яка враховує наявність ДНК HSV1, CMV, РНК грипу, та зміни ТКІМ. Отримані результати дають підстави рекомендувати застосування противірусного препарату ацикловір у складі комбінованої терапії гострого періоду та вторинної профілактики ішемічного інсульту хворим із підтвердженою вірусною інфекцією та її маніфестацією напередодні судинної події для покращення функціональних наслідків та зменшення частоти повторних інсультів. За результатами проведених досліджень отримані патенти на корисну модель № 50617 А61Р 9/00 А61Р 17/00 Бюл. № 11, 10.06.2010 «Спосіб профілактики виникнення інсультів на тлі герпетичної інфекції»; № 51081А61К 31/00 А61Р 9/00 Бюл. № 12, 25.06.2010 «Спосіб профілактики виникнення повторного інсульту на тлі герпетичної інфекції».

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 теза 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 уявлень про фактори ризику розвитку ГПМК за ішемічним типом, поглибленні знань, щодо їх патогенезу, 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. Також теоретичне значення роботи полягає у визначенні частоти виявлення герпес- та ентеровірусної інфекції в сироватці крові пацієнтів із ГПМК, та зв'язку із тяжкістю неврологічних і функціональних розладів і частотою виявлення вірусної персистенції, як окремих так і комбінації різних типів вірусів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що автор довела, що персистенція вірусної інфекції є не лише одним з етіологічних чинників гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу, але відіграє значну роль в патогенезі ішемічного пошкодження та підлягає медикаментозному лікуванню з призначенням препарату ацикловір у складі комбінованої терапії гострого періоду та вторинної профілактики інсульту хворим з підтвердженою маніфесною вірусною інфекцією для покращення функціональних наслідків та зменшення частоти повторного інсульту. В результаті проведених досліджень показано, що доцільно відокремлювати хворих з анамнезом вірусної респіраторної інфекції напередодні інсульту щодо диференційованого підходу під час їх обстеження та курації, беручи до уваги негативний вплив контамінації на неврологічне і функціональне відновлення. Дослідження вірусів герпетичного сімейства, ентеровірусів, у хворих на ішемічний інсульт з клінічною маніфестацією вірусної інфекції є важливим етапом обстеження хворих з ЦВЗ, оскільки дає змогу виявити додаткові чинники ризику прискорення атеросклеротичного процесу з реалізацією у вигляді інсульту, особливо у разі асоціацій декількох типів вірусів та з урахуванням сезонних впливів.

Розроблені прогностичні моделі II на тлі вірусної інфекції використовуються в роботі лікувальних (неврологічні відділення) та науково-дослідних закладів України, таких як Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського. Результати досліджень використовуються при читанні лекцій та проведенні практичних занять на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені у дисертації Турчиної Наталі Степанівни «Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку, перебігу та наслідках гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу» є достатньо обґрунтованими, підтверджені отриманими результатами.

5. Характеристика дисертаційної роботи.

Робота складалась з двох фрагментів: клінічного та експериментального. Клінічна частина була розділена на 5 етапів. I етап передбачав дослідження сезонної варіації герпесвірусів і вірусу грипу у хворих з ГПМК. Це проспективне однорічне дослідження, в якому прийняли участь 144 хворих. II Етап присвячено вивченню частоти виявлення геному ентеровірусів в крові хворих на ішемічний інсульт та зв'язок з тяжкістю неврологічних і функціональних розладів залежно від наявності ознак хронічної персистенції етеровірусів. До III етапу дослідження увійшли 103 хворих, в яких проводили визначення спектру вірусів в атеросклеротичних бляшках, їх зв'язку з характеристиками атеросклеротичного ураження ВСА та наявністю вірусів в крові. На IV етапі було вивчено вплив герпесвірусів на регрес неврологічного дефіциту, функціональне відновлення та повторні порушення мозкового кровообігу у хворих із ГПМК та створенню математичних моделей прогнозу повторного інсульту. Даний етап включав 372 хворих. На заключному, п'ятому етапі роботи вивчено ефективність

протівірусних препаратів у терапії та вторинній профілактиці ішемічного інсульту у 35 хворих із вірусною інфекцією та її маніфестацією в анамнезі.

Структура дисертації відповідає основним вимогам ДАК України. Дисертація виконана за загальною схемою, викладена на 333 сторінках друкованого тексту, складається з 11 розділів: вступ, огляд літератури, матеріали і методи, 9 розділів власних досліджень, обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій і переліка використаної літератури, який складається із 464 джерела - з них вітчизняних (94) і зарубіжних авторів (370). Робота ілюстрована 155 малюнками і 71 таблицею.

Вступ написаний у відповідності з рекомендаціями МОН України, автором обгрунтовано актуальність обраної теми, чітко сформульована мета та завдання дослідження. У вступі також викладено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів. Розділ 1 огляд літератури викладено на 34 сторінках друкованого тексту та розділено на чотири підрозділи. В першому підрозділі літогляду представлені відомості про сучасний стан проблеми оцінки факторів цереброваскулярних захворювань із урахуванням історичної етапності вивчення проблеми, в другому підрозділі наведені сучасні дані щодо участі вірусних інфекцій в етіопатогенезі гострих порушень мозкового кровообігу та розглянуті сучасні теорії (включаючи інфекційну) виникнення атеросклеротичного процесу. В третьому підрозділі описані сучасні експериментальні дослідження впливу вірусної інфекції на розвиток атеросклеротичного процесу, наведені дані, щодо вивчення структури атеросклеротичних бляшок та пошуку вірусів у фрагментах судин видалених після проведення каротидендартеректомії. В четвертому підрозділі проаналізовано прогнозування повторних ішемічних інсультів та методи фармакологічної корекції запальних порушень після ішемічних ГПМК, асоційованих з вірусною інфекцією.

Огляд написано ґрунтовно, із залученням великої кількості іноземних та вітчизняних джерел, що дозволило дисертантові виконати глибокий аналіз з теми дисертації. Автор провела аналіз неоднозначних результатів окремих клінічних та

експериментальних досліджень, чітко резюмувала проблемні питання та визначила місце свого дослідження у їх розв'язанні.

У розділі 2 «Загальна характеристика хворих, методи їх обстеження» наведено дизайн досліджень та подано клінічну характеристику обстежених хворих. Автором застосовані сучасні високоінформативні методи дослідження, що забезпечило високий науковий рівень роботи. Дисертант провела клініко-неврологічне та експериментальне дослідження, детально описала застосовані клінічні, експериментальні, інструментальні та лабораторні методи.

Результати досліджень представлені у 9 розділах. У 3 розділі дисертант наводить сезонні варіації частоти виявлення вірусів герпетичного сімейства та вірусу грипу у хворих на ішемічний інсульт. Автор встановила, що у літній період частота маніфестації вірусної інфекції була достовірно меншою порівняно із зимовим періодом. У періоді зима-осінь відмічається достовірно більша частота виявлення вірусів HSV1, HSV2, HHV6 порівняно з періодом весна-літо. Наступний четвертий розділ роботи присвячений вивченню ролі ентеровірусів у розвитку ішемічного інсульту та його наслідків. Автором встановлено асоціацію між наявністю ентеровірусів та тяжкістю інсульту, що розвинувся, а також виявлено позитивну кореляцію між ефективністю неврологічного відновлення та наявністю ентеровірусів в крові, особливо у разі серологічно позитивних за IgG випадках.

В наступному, п'ятому розділі роботи наведені данні, що підтверджують вірусну персистенцію в атеросклеротичних бляшках хворих, які перенесли каротидендартеректомію з приводу симптомного стенозу каротидних артерій. Також продемонстровано зв'язок між вірусною персистенцією та характеристиками атеросклеротичної бляшки. Доведено, що комбінація вірусів HSV1+HSV2 в атеросклеротичних бляшках достовірно підвищувала ризик нестабільності останніх в 1,49 рази, комбінація CMV+ HSV1 – в 1,85 рази, CMV сукупно – в 1,75 рази, HSV1 сукупно – в 1,61 рази. Автор показала, що персистенція вірусів в крові співпадає з їх персистенцією в атеросклеротичних

бляшках в 86,7 % випадків; у разі наявності HSV1 – в 69,2 %, HSV2 – в 53,8 %, CMV – в 47,1 %, EBV – в 40,0 %, HHV6 – в 33,3 % випадків.

Наступні три розділи роботи містять дані дослідження вірусів у хворих на ішемічний інсульт. Так, в шостому розділі наведено частоту виявлення вірусних патогенів, та їх асоціацій у хворих на ішемічний інсульт та ТІА з ознаками клінічно маніфестної вірусної інфекції в анамнезі. Автор показала, що в крові хворих на ішемічний інсульт або ТІА найчастіше реєструють HSV1 – 58 (59,2 %), HSV2 – 40 (40,8 %) та HHV6 – 36 (36,7 %), рідше – EBV - 28,6% та CMV - 24,5%. Частіше вірусні агенти виявляються в різних комбінаціях, ніж окремо.

В наступних 7 та 8 розділах власних досліджень проводилось вивчення клінічного стану хворих основної та групи порівняння. Сьомий розділ дисертації присвячений вивченню ролі окремих типів вірусів та їх асоціацій щодо ризику незадовільного регресу неврологічного дефіциту та функціональної залежності у хворих на гострі ішемічні порушення мозкового кровообігу. Так, у 7 розділі розглядались такі важливі показники, як роль окремих вірусів та їх асоціацій у незадовільному регресі неврологічного дефіциту та функціональній залежності. Було доведено, що наявність вірусної інфекції достовірно підвищує ризик незадовільного регресу неврологічного дефіциту на день виписки в 1,99 рази та через рік після інсульту результати відновлення неврологічних функцій залишаються достовірно гіршими ніж у хворих без вірусної персистенції.

У 8 розділі роботи автор аналізує роль вірусної інфекції як прогностичного чинника повторних судинних мозкових подій у трирічному періоді спостереження. В результаті проведеного дослідження доведено, що вірусна персистенція, особливо поєднання декількох типів вірусів достовірно підвищує ризик повторних ГПМК, як після перенесеного ішемічного інсульту, так і ТІА. Встановлено, що кумулятивна трирічна частота рецидиву інсульту у хворих із вірусною маніфестацією та наявністю герпесвірусів та вірусу грипу складає 17,4%, а ризик повторного інсульту у разі наявності двох та більше типів вірусів достовірно підвищується у 1,89 рази. Була розроблена прогностична модель,

щодо трирічного прогнозування рецидиву II за наявності вірусної інфекції із маніфестацією в анамнезі. Дана модель свідчить про те що будь-яка комбінація двох та більше типів вірусів значиміша для прогнозу II, ніж один окремих. Згідно такої моделі незалежними прогностичними чинниками трирічного рецидиву інсульту у хворих з вірусною маніфестацією та наявністю вірусів, підтвердженою ПЛР, виявились: HSV1, CMV, грипу та зміни ТКІМ. Згідно ROC аналізу прогностична цінність моделі висока з площею фігури під кривою ROC=0,971, 95% ДМ: 0,900-0,966, з чутливістю моделі 100,0%, 95% ДМ: 71,5-100,0% та специфічністю 83,1% (95% ДІ: 71,0-91,6%)

Дослідженню структурних основ розвитку пошкодження клітинних утворень головного мозку присвячено 9 розділ роботи, який містить результати експериментальних досліджень. Проведені гістологічні дослідження доводять, що поєднання двох незалежних чинників в 3-тій групі (HSV1+жирова дієта) посилюють розвиток структурних змін у аорті, порівняно із 1-ою (жирова дієта) та 2-ою (HSV1) групами, що підтверджує вплив інфекційного фактору на розвиток атерогенезу дослідних тварин. Дисліпідемічний стан, за даними отриманими внаслідок дослідження 3-ої експериментальної групи (HSV1+жирова дієта), потенціюється, за наявності гострої герпесвірусної інфекції і посилює її негативний вплив на судини і нервові клітини головного мозку мишей. В свою чергу дисліпідемічний стан потенціює, пришвидшує розвиток гострої герпесвірусної інфекції. Вивлені у 4-ій експериментальній групі (жирова дієта+ОЗСА) зміни вказують на посилення розвитку системної ішемії за наявності гіперліпідемії та її негативного впливу на стан судин і нервових клітин. Також експериментальні дані дозволяють зробити висновок про пришвидшення змін у головному мозку мишей 5-ої експериментальної групи (HSV1+ жирова дієта + ОЗСА) за часом на 2-гу добу порівняно із 4-ою, в якій зміни з'являються на 4-у добу. В 6-ій та 7-ій групах мишей порівнювались зміни, що розвинулись на тлі HSV1+ жирова дієта + ОЗСА із застосуванням ацикловіру та без. Отримані результати свідчать, що в мишей без застосованого ацикловіру вже на 2-гу добу спостерігалось збільшення «темних нейронів» порівняно із основною групою.

У 10 розділі дисертаційної роботи наведено аналіз ефективності застосування протівірусної терапії у функціональному відновленні та вторинній профілактиці ішемічного інсульту в хворих із маніфестацією та виявленими вірусами. Дослідження включало дві групи: основна - 35 хворих, яким застосовували ацикловір в комплексі із традиційною терапією та група порівняння (70 хворих) із використанням лише традиційної терапії. Дисертант показала, що використання ацикловіру в комплексній терапії інсульту у хворих із маніфестною вірусною інфекцією забезпечує через 1 рік підвищення середнього балу функціонального відновлення за індексом Бартель та збільшення відсотку хворих із мінімальним обмеженням функцій. У разі застосування протівірусної терапії в комплексній профілактиці повторних судинних подій у хворих із маніфестною вірусною інфекцією трирічна частота рецидиву ішемічного інсульту за наявності трьох та більше типів вірусів в асоціації складала 11,1% проти 49,8% в групі порівняння.

У підсумку, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, автор розставляє акценти на найбільш вагомих аспектах проблем, що вивчались у роботі, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів. Ця заключна частина засвідчує високий практичний та теоретичний рівень дисертації, демонструє наукову кваліфікацію здобувача.

Висновки у кількості 11 є обґрунтованими, логічно виведеними із змісту роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Завершують викладення дисертації науково сформульовані практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в широкій клінічній практиці. Повнота викладення основних результатів представлена в основних друкованих роботах.

Публікації. За темою дисертаційної роботи надруковано 50 наукових робіт, з них 22 в виданнях, рекомендованих ДАК України, 21 тези доповідей і 5 деклараційних патентів України.

Таким чином, визначена в дисертаційній роботі мета досягнута, а поставлені завдання повністю вирішені. Робота виконана на достатньому науково-методичному рівні, однак містить низку орфографічних та стилістичних помилок, дещо перевантажена ілюстративним матеріалом, який можливо слід було скоротити, однак ці зауваження не зменшують її наукову цінність. Розділ 10 потребує доповнення в вигляді детального опису застосованої лікувальної тактики у пацієнтів основної та контрольної груп.

Висловлені зауваження не є принциповими і не зменшують наукового і практичного значення роботи Н.С.Турчиної. Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертації та її результати.

Питання для обговорення.

1. Які клінічні особливості гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу ви спостерігали у пацієнтів із вірусною маніфестацією в анамнезі?
2. Які показники виявлені за допомогою УЗДГ та ТКДГ Ви вважаєте найбільш важливими для прогнозування наявності вірусної інфекції в атеросклеротичних бляшках в пацієнтів із запланованою каротидендартеректомією?
3. Чим різниться і чи є необхідність застосування скануючої та трансмісійної електронної мікроскопії при проведенні експериментальних досліджень?

Загальний висновок. Дисертаційна робота Турчиної Наталії Степанівни **«Клініко - експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку, перебігу та наслідках гострих ішемічних порушень мозкового**

кровообігу» виконана на високому науково-методичному рівні та є актуальною завершеною науковою працею, що вирішує важливу науково-практичну проблему — покращення результатів лікування та вторинної профілактики в хворих на гострі ішемічні порушення мозкового кровообігу із клінічно маніфестною вірусною інфекцією.

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 комбінацій, з встановленням їх зв'язку із персистенцією в крові, в атеросклеротичних бляшках та ступенем атеросклеротичного ураження церебральних судин, перебігом та наслідками повторних ГПМК, з експериментальним підтвердженням ролі вірусної інфекції в розвитку ГПМК та потенціюючого впливу її на змодельований у мишей атеросклеротичний процес. 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, заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби.

Офіційний опонент

завідувач відділу судинної патології

головного мозку ДУ «Інститут геронтології

ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

член-кореспондент НАМН України

д.мед.н., професор

/Кузнєцова С.М./

