

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Гриб В.А. на дисертацію Дельви І.І.

«Клініко-патогенетична обґрунтування оптимізації діагностики та

лікування постінсультної втоми» на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук за спеціальностями

14.01.15 – нервові хвороби

22 – охорона здоров'я

Актуальність теми. Докторська дисертація Дельви Ірини Іванівни «Клініко-патогенетична обґрунтування оптимізації діагностики та лікування постінсультної втоми» присвячена актуальній проблемі неврології – оптимізації діагностики та обґрунтування раціонального лікування хворих на постінсультну втому (ПІВ) в різні терміни після гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) на підставі вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, характеристик фармакотерапії, нейровізуалізаційних морфометричних характеристик головного мозку, особливостей вуглеводного обміну, стану маркерів системного запалення, розподілу алелей 896 A/G ОНП гену TLR4.

Інсульт серед усіх захворювань мають найвищі показники зниженої або втраченої працездатності. З'являється все більше даних про те, що негативні наслідки інсультів не обмежуються лише функціональним дефектом: майже половина пацієнтів, що перенесли інсульт, мають розвиток постінсультної втоми (ПІВ), яка є «невидимим дефектом», за наявності якого вимоги до пацієнта можуть значно перевищувати його функціональну здатність і, як наслідок, викликати нерозуміння пацієнта зі сторони членів родини, колег, знайомих, появу у нього відчуття провини, зниженої самооцінки, тривожно-депресивних розладів.

ПІВ має негативний вплив для проведення реабілітації, зменшуючи мотивацію хворого до занять, що загалом приводить до суттєвого зниження

якості життя пацієнтів та їх оточуючих. До теперішнього часу не проведено проспективних системних досліджень, присвячених вивченню частоти та інтенсивності ПІВ в різні терміни після розвитку ГПМК.

Розуміння того, які патогенетичні механізми задіяні у формуванні ПІВ, як вони взаємодіють між собою, яка їх роль у формуванні провідних клінічних проявів, прогресуванні патології у віддаленому періоді інсульту є базовим завданням, що відкриває можливості для потенційних терапевтичних опцій – це й було предметом розгляду дисертації І.І. Дельви.

Дисертаційна робота виконана згідно з планами наукових досліджень і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії: «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів центральної нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (номер державної реєстрації 0116U004190). Автор є відповідальним виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження – вдосконалити діагностику та розробити ефективні методи лікування пацієнтів з ПІВ на основі вивчення її клінічних і патогенетичних особливостей.

Завдання роботи відповідають меті, окреслюють необхідність ретельного аналізу впродовж дворічного періоду спостереження частоти, інтенсивності, предикторів, типів перебігу ПІВ залежно від соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, необхідність вивчення нейровізуалізаційних морфометричних характеристик головного мозку, особливостей вуглеводного обміну, стану маркерів системного запалення, розподілу алелей та генотипів 896 аденозин (А)/гуанін (G) ОНП гену толл-подібного рецептора 4 (TLR4) у пацієнтів з окремими типами ПІВ. Включене вивчення ефективності терапії пацієнтів з ПІВ в різні періоди після інсульту: 1) в гострому періоді ішемічного інсульту та транзиторної ішемічної атаки (ТІА)

некардіоеMBOLічного генезу - застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК), з'ясувавши вплив лікування на стан маркерів системного запалення; 2) у відновному періоді - призначення до базового лікування гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти.

Об'єкт дослідження: постінсультна втома.

Предметом дослідження є соціальні, демографічні, психо-емоційні, нейропсихологічні, клінічні, нейровізуалізаційні, фармакотерапевтичні, імунно-запальні, біохімічні, молекулярно-генетичні характеристики пацієнтів з ПІВ та лікування пацієнтів з ПІВ.

Дисертанткою застосовані сучасні **методи дослідження**, які є адекватними щодо поставлених завдань та високо інформативними. Це збір скарг та анамнезу; фізикальне обстеження та антропометрія; дослідження ПІВ – багатовимірною шкалою оцінки втоми-20 (MFI-20), шкалою оцінки втоми (FAS), шкалою тяжкості втоми (FSS); психо-емоційні – госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS), шкала апатії Starkstein; нейропсихологічні – коротка шкала оцінки психічного стану (MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA); клінічні – шкала інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS), модифікована шкала Ренкіна (MШР), шкала сонливості Епворта; інструментальні – КТ та МРТ головного мозку, ультразвукове дослідження стану гемодинаміки в екстракраніальних судинах каротидного та вертебрально-базиллярного басейнів; біохімічні – рівень глюкози крові; імуноферментні – рівні С-реактивного протеїну (С-РП), інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 в сироватці крові; молекулярно-генетичні – дослідження ОНП 896 А/Г гену TLR4; статистичні.

До найбільш значущих положень **наукової новизни отриманих автором результатів** можна віднести наступні. Вперше вивчена динаміка ПІВ, а також її інтенсивність через кожні 3 місяці протягом дворічного періоду спостереження після ГПМК.

Вперше вивчені особливості клінічного перебігу ПІВ залежно від термінів її виникнення після розвитку ГПМК та тривалості синдрому.

Вперше оцінено соціальні, демографічні, психо-емоційні, нейропсихологічні, клінічні, фармакотерапевтичні, нейровізуалізаційні, біохімічні фактори і якості можливих факторів виникнення ПІВ через кожні 3 місяці протягом дворічного періоду після ГПМК. Вперше визначені основні предиктори ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів. І важливо, що вперше виділено маркери, які можуть слугувати предикторами подальшої хронізації ПІВ.

Вперше досліджений стан маркерів системного запалення у пацієнтів з ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів. Вперше проведений аналіз розподілу алелей та генотипів ОНП 896 A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПІВ «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів.

Вперше доведений позитивний вплив прийому АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців після ішемічного інсульту та ТІА некардіоеMBOLІчного генезу на клінічний перебіг ПІВ.

Вперше доведений позитивний вплив прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів на клінічний перебіг ПІВ, що виникла у відновному періоді ГПМК.

Сумуючи, слід підкреслити, що на основі комплексу досліджень уточнено патогенетичні механізми розвитку «раннього», «персистуючого» та «пізнього» типів ПІВ, деталізовано клінічні прояви з метою удосконалення діагностики ПІВ та оптимізації лікування цієї когорти пацієнтів.

Вищенаведені положення наукової новизни не викликають заперечень.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в практику нові методи діагностики і лікування пацієнтів з ПІВ (патенти на корисну модель № 122420, 139208, 139210).

Кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії та поширеність лейкоареозу (за шкалою Фазекас) у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК, а також ступінь функціональної неспроможності (за МШР) у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді інсультів є предикторами подальшої хронізації ПІВ, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Пацієнти з субклінічними депресивними та тривожними розладами в гострому періоді ГПМК є групою ризику щодо ПШВ у відновному періоді хвороби, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі.

Визначення ОНП 896 A/G гену TLR4 у пацієнтів з ПШВ в гострому періоді ГПМК дозволяє виявити групу підвищеного ризику подальшої хронізації ПШВ.

Водночас визначення у пацієнтів з ПШВ динаміки рівнів ІЛ-1 β в сироватці крові в перший місяць після ГПМК дозволяє виявити групу підвищеного ризику подальшої хронізації ПШВ.

Запропоновано нові схеми терапевтичного впливу: 1) з включенням АСК в добовій дозі 300 мг протягом трьох місяців в терапію пацієнтів з ПШВ в гострому періоді ішемічних інсультів та ТІА некардіоемболічного генезу; 2) з включенням гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в добовій дозі 750 мг протягом шести тижнів в базисну терапію пацієнтів з ПШВ, що вперше діагностується у відновному періоді ГПМК.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в лікувальний процес неврологічних відділень обласної та міських лікарень « 1, 3, 5 м. Полтави, міських та районних лікарень Полтавської області (м. Кременчук, смт. Нові-Санжари, міських лікарень м. Запоріжжя, м. Суми; у навчальний процес кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії; кафедри загальної практики-сімейної медицини, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб Медичного інституту Сумського державного університету; кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора, дисертантка особисто провела пошук з наступним аналізом наукової літератури, сформульовано мету та завдання, розроблено дизайн дослідження, розробила стандартизовану карту та

створила базу даних, виконала їх глибокий медико-статистичний аналіз. Усі розділи дисертації написані та оформлені автором особисто, в наукових публікаціях здобувачки використано власний клінічний матеріал та результати проведених нею клініко-нейропсихологічних, морфометричних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Результати роботи неодноразово доповідалися на наукових конференціях та з'їздах. Апробація дисертації відбулася на засіданні апробаційної ради №1 Української медичної стоматологічної академії 03.03.2020 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукова праця, з них - 21 стаття (з яких 14 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (11 одноосібні); 18 – у виданнях, що цитуються у міжнародних науково-метричних базах даних (9 одноосібні); 9 – у провідних виданнях, що індексується базами даних Scopus/Web of Science, 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 3 патенти на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 416 сторінках (з них основного тексту - 337 сторінок), ілюстрована 180 таблицями та 78 рисунками з глибоким аналізом отриманих результатів і містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, шість розділів власних досліджень, розділ узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки.

У ВСТУПІ згідно чинних вимог викладено усі кваліфікаційні положення дисертації.

РОЗДІЛ 1, огляд літератури, викладений на 44 сторінках, містить аналіз літературних джерел за п'ятьма основними напрямками: 1) загальні відомості про ПШВ, методи діагностики, особливості клінічного перебігу; 2) клінічна гетерогенність ПШВ, поняття про «часові» паттерни ПШВ; 3) фактори, що асоціюються з особливостями перебігу ПШВ; 4) фактори, що асоціюються з ПШВ в різні терміни після ГПМК; 5) сучасний стан проблеми менеджменту ПШВ. Огляд написано ґрунтовно, цікаво, із залученням великої кількості сучасних наукових джерел. Ключовим, на нашу думку, що й стало пусковим

моментом проведення дослідження, є твердження, що ПІВ є досить розповсюдженим ускладненням інсультів та ТІА, причому з довготривалими негативними медико-соціальними наслідками, які демотивують хворого до проведення реабілітаційних заходів. Спираючись на концепцію етіопатогенетичної гетерогенності ПІВ залежно від часу її розвитку після ГПМК, обґрунтована доцільність у вивченні ефективності диференційованого лікування ПІВ в різні терміни після ГПМК.

У РОЗДІЛІ 2 дана клінічна характеристика обстежених 386 хворих в 2013-2019 рр., з яких 268 пацієнта - з ішемічним, 51 – з геморагічним інсультом та 67 - з ТІА. Представлено дизайн проспективного, відкритого, нерандомізованого, порівняльного, моноцентрового, клінічного дослідження.

На першому етапі детально описані критерії включення і виключення, проте в останніх слід було вказати про відсутність шлунково-кишкових проблем, які би могли завершитися ускладненням, оскільки в лікування було введено АСК в дозі 300 мг. В дослідження було включено 386 пацієнтів, яких спостерігали впродовж 2013-2019 р.р. У 268 пацієнтів був ішемічний, у 51 – геморагічний інсульт та у 67 осіб – ТІА. Середній вік - $62,0 \pm 7,5$ роки. В тому числі визначали предиктори ПІВ серед соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних, фармакотерапевтичних, нейровізуалізаційних та біохімічних чинників під час окремих спостережень протягом двох років після ГПМК. Контрольну групу склало 88 здорових осіб.

Другий етап роботи присвячений визначенню стану маркерів системного запалення після ГПМК у 10 пацієнтів без ПІВ та у 54 пацієнтів з ПІВ за шкалою FAS, а також дослідженню 896A/G ОНП гену TLR4 у 43 пацієнтів без ПІВ та у 77 пацієнтів з ПІВ за шкалою FAS, використання якої пояснюється тим, що саме ця шкала втоми давала можливість поділити хворих за типом ПІВ: «ранній», «персистуючий» та «пізній» типи.

Третій етап присвячений розробці диференційованої терапії ПІВ залежно від термінів її виникнення після ГПМК та тривалості синдрому.

При плануванні мінімальних розмірів вибірових досліджень автор виходила з наступних параметрів: помилка I та II роду, очікуваний ефект препарату, що досліджується, вибуття пацієнтів, що дозволило автору зробити висновки на невеликій групі досліджуваних (15 пацієнтів) з ішемічним інсультом та ТІА некардіоеMBOLічного генезу за критеріями TOAST, яким застосовували 300 мг АСК впродовж 3 -х місяців з подальшим застосуванням 75-100 мг за протоколом.

Для дослідження ефективності прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти у хворих з ПІВ було сформовано 2 групи залежно від терміну діагностики ПІВ: 1-а група – пацієнти з «персистуючою» ПІВ (яка виникала в гострому періоді ГПМК і тривала понад 3 місяця), 2-а група – пацієнти з «пізньою» ПІВ (яка вперше діагностувалась через 3 місяця після ГПМК або пізніше).

Далі дисертантом проведена характеристика методів дослідження. Крім клінічного огляду з оцінкою за шкалами NIHSS, МШР, було використано три шкали для оцінки ПІВ: MFI-20, FAS, FSS з детальним описом; досліджувалась психо-емоційна сфера за шкалою HADS та шкалою апатії Starkstein; нейропсихологічна сфера – за MMSE та MoCA; денна сонливість – за шкалою Епворта. Проводилася КТ та МРТ головного мозку з морфометричними характеристиками вогнищевих та дифузних церебральних змін, УЗД екстракраніальних судин каротидного та вертебрально-базиллярного басейнів. Застосовувалися біохімічні методики, опис яких можна було би й скоротити, оскільки вони є загальноприйнятими; імуноферментні – рівень С-реактивного протеїну (С-РП), який досліджували у вибраних груп пацієнтів у різні терміни після ГПМК, інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 в сироватці крові; молекулярно-генетичні – дослідження ОНП 896 А/Г гену TLR4, що проведено у 120 хворих залежно від наявності (відсутності) ПІВ та її часових характеристик. Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2003 для Windows XP та «STATISTICA 5.5».

У РОЗДІЛІ 3 «Особливості клінічного перебігу ПІВ протягом дворічного періоду» подано результати оцінки часових закономірностей виникнення та перебігу ПІВ, інтенсивності ПІВ за трьома шкалами ПІВ, а також характеристики окремих компонентів ПІВ (фізичного, психічного, мотиваційного та зниженої активності) за субшкалами MFI-20.

Автором отримано досить цікаві, іноді й неочікувані результати. Зазвичай лікарі і не помічають виникнення таких нерухових та немовленнєвих проблем, які демотивують хворого після інсульту до проведення реабілітаційних заходів, а власне це в тому числі і синдром втоми. Відмічено, що частота ПІВ після ГПМК згідно з трьома шкалами втоми в середньому в 2-3 рази вища, ніж частота втоми в популяції здорових осіб, причому частота продовжує достовірно відрізняється від здорових осіб впродовж 2 років спостереження. В більшості ПІВ виникає в перший тиждень після ГПМК.

Інтенсивність ПІВ за СГВ MFI-20 достовірно вища, ніж інтенсивність втоми у здорових осіб протягом першого місяця та третього півріччя після ГПМК. Найчастіше в межах вищенаведених термінів достовірні відмінності відмічаються у пацієнтів з інсультом, а в двох часових точках («1 тиждень» та «15 місяців») ці відмінності властиві і для пацієнтів з ТІА, що є досить не очікуваним фактом, оскільки ж ТІА не залишає дефекту в пацієнта; це означає, що не тільки фізична неспроможність впливає на виникнення ПІВ, але й існують інші фактори. Хоча при ТІА частота втоми не відрізняється від здорових. Оскільки в Україні ПІВ досліджується вперше, автор може вважатися новатором даного твердження.

Слід зазначити, що дисертантом для виявлення достовірних відмінностей досліджуваних параметрів ПІВ використано велику кількість статистичних критеріїв, зокрема Фрідмана, Данна, Н-критерієм Краскела-Уолліса та ін., що уможливило робити коректні висновки.

Автором було виявлено, що через п'ятнадцять місяців після ГПМК інтенсивність ПІВ є достовірно вищою при геморагічному інсульті порівняно

з пацієнтами, що мали ішемічний інсульт та ТІА. І дисертантка обережно резюмує, що, ймовірно, цей феномен має випадковий характер та не несе ознак системності, хоча це абсолютно логічно, що після геморагічного інсульту характеристики синдрому втоми є виразнішими.

Провівши моніторинг динаміки ПІВ, а також його компонентів, автору вдалося визначити траєкторію змін ПІВ за 2 роки спостереження, що дозволило детально розкрити особливості змін інтенсивності ПІВ в часі, а значить в подальшому визначитися з тактикою лікування. У науковій літературі зазначені зміни тільки в 2-х - 3-х часових точках спостереження.

Саме цей розділ, присвячений клініці, є ведучим з погляду клініциста; решта розділів, очікується, мають пояснити, чому саме така клінічна картина та динаміка ПІВ, які його предиктори чи їх комбінація, а інтенсивність втоми відрізняється від здорових осіб навіть після ТІА, де є відсутність рухового дефіциту.

В РОЗДІЛІ 4 «Клінічні особливості ПІВ та її компонентів залежно від часу виникнення ПІВ після інсульту», що включало за СГВ MFI-20: 93 випадки діагностування ПІВ в перший тиждень, 14 випадків – під час одномісячного спостереження та 28 випадків - через 3 місяці після ГПМК. А вивчення проспективних змін інтенсивності ПІВ залежно від термінів виявлення ПІВ за СГВ MFI-20 включало 34 випадки, коли ПІВ виявлялась в перший тиждень після ГПМК та 13 випадків - через 3 місяці. Були й такі пацієнти, у яких ПІВ була виявлена через 6 місяців, хоча залишилося невідомим, чи цей феномен втоми пов'язаний з інсультом, чи з іншими факторами внаслідок малої кількості спостережень.

ПІВ, що виникає в різні терміни після ГПМК, має власні закономірності подальшого клінічного перебігу.

Так, ПІВ, що виявляється в перший місяць після ГПМК, в подальшому втрачає свою інтенсивність під час тримісячного спостереження. Інтенсивність ПІВ, що вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК або пізніше, при подальшому перебігу є достовірно незмінною величиною.

Залежно від часу виникнення ПІВ та тривалості синдрому, виділено три «часові» типи ПІВ. Це ПІВ «раннього» типу, що дебютує протягом першого місяця і розрешується протягом перших трьох місяців після ГПМК. ПІВ «персистуючого» типу – початок, як у «раннього» типу і персистує понад тримісячний термін, хоча втрачає свою інтенсивність за більшістю своїх компонентів. ПІВ «пізнього» типу вперше діагностується через 3 місяці після ГПМК, а його інтенсивність достовірно нижча, і залишається статистично незмінною в часі. Здається, що саме хворим з «пізнім» типом ПІВ потрібне лікування, але ж реабілітаційні процеси найбільш ефективні в перші місяці після інсульту, тому корекція стану має відбуватися вже на початку виникнення феномену втоми.

РОЗДІЛ 5 присвячений аналізу предикторів ПІВ загалом, а саме: родинний стан пацієнтів, освіта, працевлаштування, куріння, надмірне вживання алкоголю, коморбідна патологія, ГПМК в анамнезі, частота та ін. Враховували факт ураження правої / лівої гемісфери мозку при півкульовій локалізації ГПМК, ураження каротидного / вертебро-базилярного басейнів у пацієнтів з ішемічним інсультом. Враховувалися дані нейровізуалізації: біфронтальний індекс, бікаудатний індекс, індекс кіркової атрофії, об'єми церебральних інфарктів, розподіл ступенів лейкоарезу за шкалою Фазекас, а також постінсультну транзиторну гіперглікемію. Оцінювалися предиктори ПІВ в різні терміни після ГПМК: показники шкали NINHS на момент госпіталізації, постінсультну неспроможність за МШР. Дисертантом проведена досить об'ємна робота із встановлення портрету когнітивно-емоційних характеристик досліджуваних залежно від типу ГПМК, причому в що тримісячний період впродовж 2-х років; вивчалася частота субклінічних депресивних розладів, частота субклінічних тривожних розладів, частота апатичних розладів, а також частота легких когнітивних розладів і підвищеної денної сонливості. І крім того, використання препаратів певних фармакологічних груп протягом стаціонарного лікування та після виписки.

Провівши однофакторний і мультифакторний логістичний регресійний аналіз в різні терміни після ГПМК, автор з'ясував незалежні предиктори ПШВ протягом першого місяця - пневмонія та постінсультна транзиторна гіперглікемія, протягом першого півріччя – субклінічні тривожні розлади, з першого по шостий місяці – поширеність лейкоареозу, з першого місяця і до кінця спостереження – легкі когнітивні порушення, з третього місяця і до кінця спостереження – субклінічні депресивні розлади. І цілком очікуваним предиктором ПШВ до кінця періоду спостереження є ступінь постінсультної функціональної неспроможності, хоча, на нашу думку, власне ця ступінь неспроможності може бути і причиною ПШВ.

В РОЗДІЛІ 6 дисертантка аналізує вплив факторів на трансформацію ПШВ «раннього» типу в «персистуючий» та предиктори виникнення «пізнього» типу ПШВ. У зв'язку з великим масивом цифрових даних, що стосується предикторів ПШВ, які й представлені в 5 розділі (всього 89 таблиць), тут наводяться тільки статистично достовірні результати. А крім того, аналізуються предиктори у всьому масиву пацієнтів з ГПМК, з інсультами та ішемічним інсультом.

Протягом першого тижня після ГПМК та окремо після інсультів предикторами трансформації ПШВ «раннього» типу у «персистуючий» є кількісні характеристики стаціонарної фармакотерапії з приводу ГПМК (поліграмазія швидше всього відсутня, враховуючи представлений перелік препаратів щодо соматичної патології хворих на інсульт, єдине питання може стосуватися ноотропів, які не вказані в протоколах лікування ГПМК, а вони присутні в переліку) та поширеність лейкоареозу, а через 1 місяць після інсультів – тільки кількісні характеристики фармакотерапії. Слід відмітити, що в перший тиждень після ГПМК жоден з чинників не виступав в якості предиктора ПШВ «пізнього» типу. Під час одномісячного спостереження предикторами ПШВ «пізнього» типу у пацієнтів з ГПМК та з інсультами є субклінічні депресивні та тривожні розлади, а у пацієнтів з ішемічним інсультом – тільки субклінічні тривожні розлади.

Як видно, є фактори, вплив на які чинити неможливо, є предиктори, які можуть бути скориговані ще в ранні терміни після ГПМК, наприклад, субклінічні тривожні та депресивні розлади, хоча в переліку фармакотерапії відповідні ліки присутні, що може означати одне: слід призначати середники із швидким початком дії.

У РОЗДІЛІ 7 увійшли дані аналізу імунно-запальних реакцій та розподілу алелей 896 A/G ОНП гену TLR4 при ПІВ, для діагностики якої використовувалась шкала FAS, оскільки саме вона давала змогу сформуванню достатніх груп пацієнтів з різними типами ПІВ. Причому відбувалося порівняння з групою пацієнтів з ГПМК без ПІВ. Було відмічено, що системні імунно-запальні реакції, визначені за концентрацією С-РП в сироватці крові, у хворих без ПІВ утримуються до 1 місяця, тоді як у пацієнтів з ПІВ «раннього» типу концентрація С-РП достовірно знижується через 3 місяці, а у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу – через 6 місяців після ГПМК. Крім того, у пацієнтів з ПІВ «персистуючого» типу спостерігається достовірне транзиторне підвищення рівня ІЛ-1 β через 1 місяць після ГПМК. Тобто, закономірності клінічного перебігу ПІВ в гострому періоді ГПМК асоціюються з особливостями динаміки маркерів системного запалення. У висновках цього розділу влучно графічно представлені траєкторії змін досліджуваних показників крові залежно від типу ПІВ.

Отримані дані, що наявність G алелю 896A/G гену TLR-4 у пацієнтів з ПІВ в гострому періоді ГПМК асоціюється з достовірно підвищеним ризиком подальшої трансформації ПІВ «раннього» типу у «персистуючий».

В РОЗДІЛІ 8 представлено результати застосування АСК 300 мг, як коректора показників системного запалення з метою зменшення проявів ПІВ, впродовж 3-х місяців після ішемічного інсульту та ТІА некардіоемболічного генезу, що привело до бажаних ефектів - достовірного зниження інтенсивності фізичного, психічного компонентів ПІВ та зниженої активності згідно відповідних субшкал MFI-20 через 3 місяця після ГПМК. Проведена оцінка впливу гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти на перебіг ПІВ

«персистуючого» та «пізнього» типів, а також на показники психо-емоційної сфери, що виступають предикторами «пізньої» ППВ. При цьому виявлено, що шеститижневий прийом гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти пацієнтами, які мають ППВ «персистуючого» типу, не асоціюється з будь-якими достовірними змінами інтенсивності ППВ та окремих її компонентів як і зі змінами характеристик психо-емоційного та, звичайно, когнітивного статусу.

Хоча препарат був ефективний у хворих з ППВ «пізнього» типу, однак через 6 тижнів після припинення прийому середника практично всі позитивні зміни повертаються до початкових значень, що в майбутньому вірогідно потребує пошуку іншого препарату із відповідним показанням, можливо, з іншою фармакокінетикою. Таким чином, фармакологічна корекція ППВ повинна бути диференційованою, залежно від термінів виникнення ППВ після ГПМК.

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів, їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних та зарубіжних праць.

ВИСНОВКИ. У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нове вирішення науково-практичної проблеми ангіоневрології щодо оптимізації діагностики та обґрунтування раціонального лікування хворих з ППВ в різні терміни після ГПМК шляхом вивчення соціальних, демографічних, психо-емоційних, нейропсихологічних, клінічних характеристик пацієнтів, характеристик фармакотерапії, нейровізуалізаційних морфометричних характеристик головного мозку, особливостей вуглеводного обміну, стану маркерів системного запалення, розподілу алелей 896 A/G ОНП гену TLR4.

В 9 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Принципових зауважень до висновків, які представлені досить лаконічно, коректно оформлені, немає.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і вже пройшли достатню клінічну апробацію.

Список використаних джерел містить 353 найменувань, з яких 27 - кирилицею, 326 - латиницею. Переважна частина джерел - за останні 5 років.

У ДОДАТКАХ наведені: список робіт, акти впровадження.

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.

Хотілося би почути у дискусії відповіді дисертанта на декілька запитань. Дисертація містить відповіді на них, проте бажано підвести певний підсумок.

1. Чи є різниця між станом «втома» і «втомлюванність»? Чи диференціювали Ви ці стани досліджуваних пацієнтів?

2. Чи були побічні дії у хворих при прийомі АСК 300 мг впродовж 3-х місяців? Як ваші дані співвідносяться з даними інших досліджень про кровотечі при прийомі АСК в дозі 300 мг?

3. Яка шкала втоми є найбільш чутливою щодо визначення ПІВ?

4. Чи можуть в подальшому ваші дані щодо змін інтенсивності окремих компонентів втоми (фізичних, психічних і тд) вплинути на призначене лікування? Які саме препарати ви би рекомендували щодо корекції глобальної втоми? Фізичної? Мотиваційної компоненти?

Висновок. Дисертація Дельви І.І. відповідає зазначеній спеціальності 14.01.15 – нервові хвороби та профілю спеціалізованої вченої ради Д26.613.01.

Матеріали та висновки кандидатської дисертації Дельви І.І. не використовувалися при написанні докторської дисертації.

В дисертаційній роботі Дельви Ірини Іванівни отримані нові науково обґрунтовані розробки в неврології, а саме в ангіоневрології, що стосується деталізації патогенетичних механізмів ПІВ у хворих з ГПМК; розробки, які забезпечують удосконалення діагностики та оптимізації лікування пацієнтів з ПІВ.

Дисертаційна робота Дельви І.І. «Клініко-патогенетична обґрунтування оптимізації діагностики та лікування постінсультної втоми» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями 14.01.15 – нервові хвороби та 222 – медицина відповідає всім вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та профілю спеціалізованої вченої ради Д26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за згадану спеціальністю.

Завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Гриб В.А.

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
Заступник ректора (начальник відділу кадрів)	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ	
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
«1» грудня 2020 р.	
Підпис	<i>Гриб В.А.</i>
Прізвище	<i>Гриб</i>