

ВІДГУК

офіційного опонента д-ра мед. наук, професора Трінуса Костянтина Федоровича на дисертаційну роботу, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина Завалія Юрія Васильвича на тему «Неврологічні, нейропсихологічні та нейрофізіологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми».

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі неврології та неврофізіології, пов'язана з дослідженням особливостей перебігу порушень, які виникають внаслідок дії вибухової хвилі. Протягом останнього сторіччя спостерігають зростання кількості вибухових уражень (синдрома вибухового пошкодження, T70.8, згідно МКХ-10). Первинна вибухова травма виникає внаслідок дії вибухової хвилі, що проходить через усе тіло. Вибухова хвиля найдужче пошкоджує органи, що заповнені повітрям. Вона вражає легені, слухові органи, око, мозок і травний канал. Вибухи викликали значну кількість легких травматичних ушкоджень мозку (лТУЗ, mild traumatic brain injuries mTBI). Встановили, що приблизно 300,000, близько 20%, із 1.6 мільйона військовослужбовців США, що перебували в Іраку й Афганістані, отримали лТУЗ. Особливістю сучасної війни в Україні є безпрецедентні по інтенсивності обстріли не лише військових, але також і цивільних об'єктів. Стартом кампанії масованих ракетних ударів вважають 10 жовтня, коли росія випустила по енергетичній інфраструктурі України 84 ракети та 24 безпілотники. Протиповітряна оборона змогла збити лише половину цих цілей. Росіяни на день роблять щонайменше 10 тис. пострілів. При цьому раніше Росія могла випускати по Україні орієнтовно до 80 тис. снарядів на день. Такі міста як Київ, Харків, Суми, Одеса, Херсон, Миколаїв, Запоріжжя та Дніпро знаходяться під постійним, ледь не щоденним, обстрілом країни-агресора. Причому, дослідники приділяють особливу увагу вивченню «невидимого пошкодження», а саме легкій формі перебігу наслідків вибухової травми. Дуже мало праць присвячено електрофізіології цього питання та невропсихології. З цього погляду дисертація Ю.В. Завалія виявляється дуже актуальною, доречною та на часі.

Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою, що природно витікає з НДР, які виконували в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» – «Вивчити

структурні і функціональні порушення центральної нервової системи в проміжному та віддаленому періодах бойової вибухової легкої черепно-мозкової травми» (2017-2019 рр.) за номером державної реєстрації 0117U004278 та «Визначити нейрофізіологічні критерії для прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою у віддаленому періоді мінно-вибухової травми» (2020-2021 рр.) за номером державної реєстрації 0120U103609 – у яких дисертант брав участь як виконавець.

Робота має достатній для кандидатської дисертації обсяг, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, чотирьох розділів власних досліджень, розділу з аналізом та обговоренням одержаних результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертаційна робота викладена на 136 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 7 рисунками, містить 11 таблиць. Список використаних літературних джерел містить 135 літературних джерел, із яких 7 – кирилицею та 128 – латиницею. Список літератури включає необхідну кількість сучасних публікацій за останні п'ять років (28), враховуючи що основна маса надрукованої літератури була видана на початку 2000-х років, огляд літератури доводить актуальність визначеної проблеми.

Огляд літератури викладений на 23 сторінках має 4 підрозділи, що висвітлюють сучасний стан речей в організації медичної допомоги хворим із наслідками вибухової травми, питання диференційної діагностики ПТСР і СВП, профілактики та лікування хворих із такою патологією. Огляд написаний у відповідності до розділу 5 МКХ-10 «F00-F99. РОЗЛАДИ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ», зокрема травматичний постконкусійний синдром traumatic (postconcussional) F07.81, хоча в даному випадку можна обговорювати потерпілих із погляду розділу 19 [S00 T98] «Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин», зокрема T70.8 Синдром вибухового пошкодження. Огляд містить сучасні наукові дані, щодо обраної теми дослідження. Це дозволило авторові обґрунтувати поставлену мету дослідження – удосконалення діагностики посткомоційного синдрому після легкої вибухової травми на основі комплексної оцінки клініко-неврологічних, невропсихологічних та нейрофізіологічних даних із обґрунтуванням схеми та об'єму обстеження.

Наступний розділ відображає матеріали та методи дослідження, надані сучасні методи, необхідні для досягнення поставленої мети, серед них невропсихологічне обстеження зі застосування шкал об'єктивізації тяжкості

ПКС. Стан когнітивних функцій визначали за допомогою опитувальника «Цицерон» і проводили невропсихологічне тестування за Монреальською шкалою когнітивної оцінки (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). Також застосовували госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), для об'єктивізації астеничних розладів – шкалу астеничного стану (ШАС), методи транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) електрофізіологічні: кількісну електроенцефалографію (кЕЕГ) і кіркові «викликані потенціали (ВП), пов'язані з подією» (КВП Р300). Обсяг досліджень – 115 осіб з ПКС (основна група) та 30 здорових осіб (контрольна група). Всі пацієнти перебували у віддаленому періоді травми (від 6 міс до 3 років). Використання описової, порівняльної, кореляційної та регресивної статистики, а також параметричних та непараметричних методів були достатніми для оцінки матеріалів із погляду доказової медицини.

Результати неврологічного обстеження наведені в розділі 3.1. Переважали скарги на підвищену втомлюваність, дратівливість, зниження працездатності, непорозуміння з рідними (тобто скарги астеничного ряду), головний біль, зниження слуху, запаморочення, нестійкість артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, надмірне потовиділення, шлунково-кишкові розлади, розлади сну. Результати невропсихологічного обстеження відповідно до опитувальника на базі «Цицерон»: найвиразнішими в пацієнтів були такі симптоми: головний біль, забудькуватість, погана концентрація уваги, швидка втомлюваність, зниження працездатності, проблеми зі сном, висока дратівливість, відчуття пригнічення чи депресії. В скаргах пацієнтів домінували розлади в когнітивній сфері, а також скарги вегетативного характеру. За результатами тестування за шкалою MoCA, найбільше зниження показників когнітивних порушень виявлено для пам'яті, уваги, відстроченого відтворення, сумарної оцінки в балах. Частота недементних когнітивних порушень становила 43,5%. Вираженість тяжкості когнітивних порушень відповідала критеріям Міжнародної класифікації (DSM-IV) – легкі та помірні. За шкалою HADS ознаки тривоги визначили в 61,7% пацієнтів. Явища астенії у вигляді стомлюваності з коливаннями настрою, втратою спроможності тривало концентруватися на завданнях розумової та фізичної праці мали місце в усіх пацієнтів із ПКС. Аналіз даних дослідження з використанням методу бінарної логістичної регресії дав змогу виділити чинники з вірогідно вищим ризиком розвитку когнітивних порушень, а саме: 1) скарги астеничного ряду та головний біль, 2) неврологічні ознаки у вигляді елементів пірамідної недостатності,

пожвавлення сухожилкових рефлексів, 3) рівень тривоги за шкалою HADS. Їх можна розглядати як передвісники виявлення когнітивного дефіциту в постраждалих із ПКС унаслідок ЛВЧМТ. Дані цього розділу стали підґрунтям до формулювання першого, другого, третього, четвертого та дев'ятого висновків дисертаційної роботи.

У четвертому розділі (4.1) наведені дані ультразвукового дуплексного сканування, що не виявило структурних змін судинної стінки сонних артерій у контрольній та основній групах. За даними ТКДС, показники пікової та середньої лінійної швидкості кровотоку в мозкових артеріях і сегментах вертебробазиллярного басейну (ВББ) у контрольній та основній групах статистично значно не відрізнялись, але в пацієнтів із ПКС відзначено статистично значимо більшу частоту відхилень від норми, переважно в бік зниження, показників судинної резистивності в інтракраніальних судинах, що не є характерним для чоловіків цієї вікової категорії. Дані цього підрозділу дали змогу зформулювати п'ятий висновок дисертаційної роботи.

Автором вивчено взаємозв'язок між характеристиками ЕЕГ та ступенем виразності когнітивних порушень за даними невропсихологічного тестування з використанням шкали МоСа в пацієнтів із ПКС унаслідок ЛВЧМТ. Установлено, що особливостями ЕЕГ-змін є зміни частоти та топіки α -ритму, зменшення його амплітуди та частотно-просторова інверсія, особливо при навантажувальних пробах (гіпервентиляція). Спектральний аналіз ЕЕГ-змін виявив зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - та δ -діапазонах. У дослідженні доктора Завалія за допомогою методу бінарної логістичної регресії виявлено, що наявність таких характеристик ЕЕГ пов'язана з вищою ймовірністю виявлення когнітивних порушень у віддалений період ЛВЧМТ. До таких когнітивних змін належать переважно розлади запам'ятовування, уваги, відстроченого відтворення та сумарний бал за шкалою МоСа. Дані цього підрозділу дали змогу зформулювати шостий висновок дисертаційної роботи.

У п'ятому розділі наведені дані дослідження об'єктивізації ступеня когнітивних порушень у пацієнтів із ПКС унаслідок ЛВЧМТ для чого автор застосував метод когнітивних викликаних потенціалів (КВП) Р300 та дослідив кореляції результатів невропсихологічного тестування з даними відповідного неврофізіологічного обстеження. У відповідях на виконання інструкції відповідати виключно на значні стимули чітко диференціюють піки

КВП N2 та P3, пов'язані з процесами впізнавання та ухвалення рішення. А методом бінарної логістичної регресії дисертант показав, що статистично значний вищий ризик виявлення когнітивних порушень мали особи зі змінами (порівняно з віковою нормою) показників КВП P300, а саме зі зниженням амплітуди піка P3 та збільшенням латентності КВП P300. Дані цього підрозділу дали змогу сформулювати сьомий і восьмий висновки дисертаційної роботи.

Новизною роботи є підтвердження, того що наслідок ЛВЧМТ характеризує можливість розвитку неврологічного та когнітивного дефіциту у віддаленому періоді. Встановлено три клінічні варіанти ПКС: із переважанням когнітивних порушень, із переважанням афективних порушень і помірними когнітивними розладами, з помірними та легкими порушеннями когнітивного й афективного спектру в поєднанні з переважно помірними вегетативними розладами. За даними неврологічного та невропсихологічного досліджень визначено фактори ризику розвитку когнітивних порушень. Субклінічні симптоми тривоги різного ступеня виразності зустрічали в 55,7% обстежених.

Доведено, що зміни електричної активності головного мозку при ПКС (зменшення α -потужності, збільшення β -потужності, активності в θ - та δ -діапазонах) можуть зберігатися у віддаленому періоді травми. Їх можна враховувати при диференційній діагностиці з функціональними порушеннями, характерними для ПТСР.

Встановлено, що неврофізіологічна діагностика методом КВП P300 є ефективним засобом об'єктивізації когнітивних розладів у доменах уваги та робочої пам'яті, що виникають у структурі ПКС внаслідок вибухової травми. Показано, що на результати дослідження КВП P300 при ПКС впливає вік потерпілих.

Запропонований комплекс методик нейропсихологічного та неврофізіологічного досліджень можна застосовувати в подальших наукових дослідженнях із розробки нових методів лікування ПКС та оцінки їх ефективності.

Результати автора співпадають із даними міжнародних клінічних досліджень, зокрема проведених при вивченні неврологічного стану ветеранів, що брали участь у боях в Іраку та Афганістані.

Підсумковий аналіз та узагальнення результатів дослідження

проведено в кожному розділі. Автор зробив дев'ять висновків за результатами досліджень і навів практичні рекомендації. Такий підхід має наукову новизну, що підтверджено наявністю шести публікацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, зокрема 4 статті в наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, та 2 тез доповідей на наукових конференціях.

Дизайн роботи складений відповідно до вимог ВООЗ, спрямований на інтереси кінцевого бенефіціара, тобто хворого. Поставлена мета та задачі чітко аргументовані. Методи відповідають поставленим задачам, матеріал підібрано згідно до дизайну. Основний зміст дисертації дає змогу обґрунтувати висновки. Висновки сформульовано чітко, конкретно відповідно до завдань дослідження. Робота написана на високому науковому, теоретичному та практичному рівнях, викладена грамотною українською мовою.

Анотація відповідає змістові дисертаційної роботи.

При аналізі роботи виявлені деякі недоліки:

1. Робота має дрібні стилістичні неточності, на які вказано автору під час рецензування.
2. Дуже невдалим вважаю використання російського терміну черепно-мозкова травма. Вибухова травма ЧЕРЕПУ НЕ ШКОДИТЬ. Краще використати термін із МКХ-10 «Синдром вибухового пошкодження (СВП)» чи англійський термін «легке травматичне ушкодження мозку (ЛТУМ)». Але термін ЧМТ широко розповсюджений в Україні, тому моє зауваження можна вважати за пропозицію до аудиторії.
3. Не погоджуюсь, що при ЛТУМ відбувається дегенерація певної частки нейронів, це вже середній ступінь ураження.
4. Вважаю, що найпершим і найбільше при СВП страждає присінок, якій є датчиком руху. Більшість розладів виникає внаслідок порушення присінкових зв'язків у ЦНС. Ідею про вплив черевної порожнини на мозок при ЛТУМ вважаю мало ймовірною. Вона панувала в наукових колах до 1875 року, коли Ернест Мах відкрив присінкову функцію. Сам автор показав, що в хворих найбільше постраждали лобні долі, а не весь мозок.

Питання до дисертанта:

1. Наскільки може бути розповсюджений СВП і ПТСР в Українському суспільстві?

2. Чому чому при СУЧАСНОМУ захисному обладнанні відбулось зростання СВП?

Але принципового значення всі ці зауваження не мають, а дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки.

Висновок про відповідність дисертації

Дисертаційна робота Завалія Юрія Васильовича на тему «Неврологічні, нейропсихологічні та нейрофізіологічні характеристики посткомоційного синдрому після легкої вибухової черепно-мозкової травми» за спеціальністю здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є завершеною самостійною науковою роботою, в якій подано аналіз актуальних науково-практичних завдань із покращення медичної допомоги хворим із лТУМ. Робота має велике науково-практичне значення, висвітлена в достатній кількості друкованих праць, статтях, на науково-практичних конференціях, впроваджена в лікувальний процес.

Дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі. Наукові результати статистично достовірні, висновки та рекомендації обґрунтовані.

Дисертація відповідає «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, а її автор Завалій Юрій Васильович повністю заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Офіційний опонент:

Д-р мед.наук, професор,

Професор кафедри загальної
медицини Науково-навчального

медичного інституту

Київського міжнародного університету

Лікар Київського міського клінічного госпіталю ветеранів війни

Костянтин ТРІНУС