

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Дубенка Андрія Євгенійовича на дисертаційну роботу Калашнікова Валерія Йосиповича на тему: «Роль церебральної гемодинаміки в патогенезі болю голови», подану до захисту у Спеціалізовану вчену раду Д 61.051.09 Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» МОН України на здобуття ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Біль голови є найпоширенішим симптомом, з яким стикається невролог. У сучасних умовах мігрень, головний біль напруги та цервікогенний головний біль є найбільш поширеними різновидами болю голови. Розповсюдженість мігрені складає 12-15% в популяції. В 2000 році мігрень було включено до переліку захворювань, які мають глобальне значення і є тягар для людства (Global Burden of Disease 2000). За даними ВООЗ, мігрень входить до двадцятки причин, що ведуть до дезадаптації. Серед пацієнтів, які страждають на мігрень, понад 85% жінок і 82% чоловіків відзначають, що мігрень знижує якість їхнього життя. Мігрень діагностується лише у 48% пацієнтів, які мають головний біль, що повністю відповідає критеріям мігрені. Більше половини пацієнтів, які страждають на головний біль, не звертаються до лікаря і не отримують адекватного лікування. Серед пацієнтів, які приймають призначену терапію, менше ніж 30% задоволені її результатами. Близько 80% змушені приймати знеболювальні препарати практично під час кожного нападу

У зв'язку з цим питання застосування сучасних методів діагностики, зокрема, методу транскраніальної доплерографії, є важливим для дослідження церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню. Наразі опубліковано досить велику кількість робіт, присвячених вивченню порушень церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню з аурую та без аури, у період між нападами та під час нападу. Наявні публікації не відображають результати комплексного дослідження мозкової гемодинаміки та цереброваскулярної реактивності у пацієнтів з різними видами мігренозних пароксизмів. Головний біль напруги є найчастішим видом первинного головного болю, поширеність якого за різними даними варіює від 30 до 80%. Тривалий стрес призводить до збільшення мозкового метаболізму, а збільшення артеріального припливу потребує адекватного венозного відтоку. Порушення взаємовідносин між артеріальною та венозною системами кровообігу головного мозку може бути одним із факторів, що призводять до виникнення та хронізації болю голови.

Цервікогенний головний біль зумовлений патологією шийного відділу хребта з включенням в патологічний процес м'язево-сухожильно-зв'язочного комплексу, чітко пов'язаний з рухами в шийному відділі, поширеність його наближається до поширеності мігрені (до 15% у популяції). Реалізація цервікогенного головного болю відбувається за участі як периферичного, а й центрального механізмів, а саме, зміненої реактивності структур лимбико-ретикулярного комплексу та дисфункції антиноцицептивного контролю. Часто цервікогенний головний біль поєднується з іншими формами головного болю, зокрема, мігренню та головним болем напруги.

Метод доплерографії надає уявлення про структурні зміни в судинах шийного відділу хребта, а також інформації щодо показників артеріальної та венозної вертебральної гемодинаміки. Питання ролі судинних чинників є актуальним в контексті дослідження патогенетичних механізмів розвитку болю голови. Доплерографічний метод дозволяє отримати уявлення про систему артеріального та венозного мозкового кровотоку, а також цереброваскулярну реактивність, яка безпосередньо пов'язана з інтегративними регуляторними механізмами. Застосування даного методу у пацієнтів із різними видами головного болю є перспективним у подальшому дослідженні патогенезу даних нозологічних форм. Також за допомогою транскраніальної доплерографії вивчаються механізми регуляції кровопостачання мозку, що включають міогенний, гуморально-метаболічний та нейрогенний контури.

На даний час не розроблено ультразвукові диференціально-діагностичні критерії різних варіантів головного болю. Відсутні дані про дослідження всіх контурів судинної регуляції та їх зіставлення із клінічною симптоматикою та показниками артеріальної та венозної гемодинаміки. У наявних публікаціях не досліджена роль церебральної венозної гемодинаміки в патогенезі різних видів головного болю, а також можливості корекції венозних порушень під доплерографічним контролем.

Дисертаційна робота Калашнікова В.Й., яка побудована як комплексне ультразвукове дослідження різних видів болю голови, розкриває особливості судинних механізмів розвитку мігрені, головного болю напруги та цервікогенного головного болю з урахуванням клінічного перебігу, підтипу головного болю та впливу структурних змін головного мозку та шийного відділу хребта. Також в роботі ретельно досліджується роль церебральної венозної гемодинаміки та мозкової ауторегуляції як в патогенезі болю голови так і в динамічному контролі лікування пацієнтів. Таким чином, наукове дослідження, що присвячене комплексній ультразвуковій діагностиці мігрені, головного болю напруги та цервікогенного головного болю є надзвичайно актуальним в сучасних умовах та має значний потенціал для впровадження нових концепцій в діагностиці та лікуванні болю голови.

ЗВ'ЯЗОК ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ З ДЕРЖАВНИМИ ЧИ ГАЛУЗЕВИМИ НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ, ГРАНТАМИ

Дослідження проведено в межах НДР кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти «Первинний та цервікогенний головний біль: гемодинамічні, структурно-функціональні зміни за даними променевих методів дослідження» (№ держреєстрації 0120U101641). Здобувач є співвиконавцем теми.

НАУКОВА НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні наукові здобутки дисертаційної роботи полягають в тому, що Калашніковим В.Й. розроблена науково обгрунтована концепція ролі артеріальної та венозної церебральної гемодинаміки та цереброваскулярної реактивностей патогенезі формування різного за характером болю, що стає можливим завдяки високопрофесійного використання комплексного доплерографічного обстеження. Вперше доведено вплив структурних особливостей головного мозку та шийного відділу хребта на різні аспекти церебральної гемодинаміки у пацієнтів з різним болем голови. Вперше проаналізовано особливості церебральної гемодинаміки при різних підтипах головного болю (мігрень без аури та мігрень з аурую; нечастий епізодичний, частий епізодичний та хронічний головний біль напруги; цервікокраніалгія та синдром Барре-Льеу). Вперше досліджено різні ланки регуляції церебрального кровотоку у пацієнтів в залежності від характеру болю голови. Вперше обгрунтовано доцільність застосування функціонального нітрогліцеринового тесту та фотореактивного тесту у пацієнтів з мігренню, функціонального метаболічного тесту у пацієнтів з головним болем напруги, ротаційних проб у пацієнтів з цервікогенним головним болем. Вперше у вітчизняній та світовій практиці обгрунтовано застосування тестів реактивності церебральної венозної гемодинаміки у пацієнтів з різним болем голови. Доведено інформативність церебральної венозної реактивності на антиортостатичний тест в прямому синусі в діагностиці субклінічної інтракраніальної гіпертензії. Встановлено можливість застосування даної проби в оцінці ефективності патогенетичної терапії хронічних церебральних венозних порушень. Здобувачем вперше проведено дослідження динаміки доплерографічних показників на тлі превентивного лікування різних видів головного болю, зокрема застосування топірамату у пацієнтів з мігренню, фенібуту у пацієнтів з головним болем напруги та постізометричної релаксації у пацієнтів з цервікогенним головним болем. Вперше визначено вплив порушень венозної церебральної гемодинаміки на процес хронізації головного болю. Доведено провідну роль венозних порушень в розвитку синдрому Барре-Льеу. Вперше підтверджено доплерографічними дослідженнями вплив діосміну на клінічний стан і доплерографічні показники у пацієнтів з прогресуючим головним болем. Підтверджено значення порушень лімфатичної системи головного мозку в патогенезі мігрені, науково обгрун-

товано значущість глімфатичної дисфункції, пов'язаної з венозною дисциркуляцією в розвитку венозної гіпертензії при інших видах головного болю, зокрема, при синдромі Барре-Льєу. Вперше розроблено алгоритм диференційної діагностики головного болю на основі даних транскраніального дуплексного сканування. Отримані патенти на корисну модель, які відображають нові способи діагностики гемодинамічних порушень у пацієнтів з болем голови.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Надано наукове обґрунтування застосуванню комплексного доплерографічного дослідження з метою уточнення характеру порушень церебральної гемодинаміки при мігрени, головному болю напруги та цервікогенному головному болю. Ультразвукове дослідження магістральних артерій голови дозволяє діагностувати деякі патогенетичні фактори, які впливають на клінічний перебіг головного болю (гіпоплазія хребетної артерії при мігрени, іритативний синдром хребетної артерії при цервікогенному головному болю). Дослідження стану артеріальної церебральної гемодинаміки дозволяє об'єктивувати ступінь судинних порушень у пацієнтів з головним болем та застосувати при необхідності медикаментозну корекцію даних порушень.

Визначення коефіцієнтів цереброваскулярної реактивності на функціональні навантаження фізичної та хімічної природи дозволяє оцінити рівень функціонування механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку, що є індикатором ефективності превентивного лікування пацієнтів з мігренню та головним болем напруги. Застосування ротаційних проб у пацієнтів з цервікогенним головним болем дозволяє встановити вплив механізмів вертебральної компресії на стан кровообігу, а також оцінити ефективність лікування, зокрема методів фізичної реабілітації шийного відділу хребта. Вивчення показників венозної гемодинаміки та коефіцієнтів венозної реактивності на антиортостатичне навантаження дає змогу виділити пацієнтів з переважно венозним характером головного болю та контролювати ефективність медикаментозного лікування церебральної венозної дисциркуляції та венозної гіпертензії. Впровадження в неврологічну практику алгоритмів ультразвукової діагностики головного болю на основі патернів церебральної гемодинаміки дозволить удосконалити діагностику різних видів первинного та цервікогенного головного болю, особливо у випадках атипичних головного болю та оптимізувати терапевтичну тактику для таких пацієнтів.

ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ У ПРАКТИКУ

Отримані наукові результати активно впроваджуються в клінічну практику. Розробки застосовуються у роботі Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, лікувально-діагностичного центру «Ялімед» (м. Слов'янськ Донецької області), Коомунального некомерційного підприємства Харківської обла-

сної ради «Обласна клінічна психіатрична лікарня №3» (м. Харків), Комунального некомерційного підприємства Харківської районної ради «Мерефянська Центральна районна лікарня» (м. Мерефа Харківської області), медичного центру «Ультрамед-Тячів» (м. Тячів Закарпатської області), медичного центру «Solmed» (сmt Солотвино Закарпатської області).

Також результати досліджень впроваджено в навчальну роботу кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ ТА ДОСТОВІРНOSTІ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Представлена дисертація відповідає загальновизнаним науковим стандартам. Мета й завдання чітко сформульовані, дослідницький дизайн базується на принципах доказової медицини. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри ультразвукової діагностики ХМАПО (консультативно-діагностичний Центр «Інсайт») у 2013 – 2022 рр., та охоплювали 456 пацієнтів молодого віку (18 – 44 років, чоловіків – 203, жінок – 255) з різними видами головного болю (124 пацієнти з мігренню, 186 пацієнтів з головними болем напруги, 146 пацієнтів з цервікогенним головним болем. Чітко визначений дизайн дослідження дозволяє виконати дослідження на високому рівні та отримати репрезентативні результати. Здобувач продемонстрував глибоке володіння теоретичним матеріалом, чітко окреслив критерії включення/виключення, визначив кінцеві точки спостереження. Дослідження проведене з дотриманням сучасних біоетичних вимог.

Обсяг проведених досліджень характеризує результати дослідження як валідні, а сформульовані положення — як доказові.

Методи дослідження (клініко-інструментальні, біоетичні, статистичні) обрано адекватно до цілей роботи. Результати достатньо аргументовані, застосовані сучасні методи статистичного аналізу (дисперсійний, кореляційний та регресійний методи). Висновки логічно витікають із результатів дослідження, а практичні рекомендації мають високий ступінь доказовості та впровадженості у клінічну практику.

Науковий рівень дисертаційного дослідження є високим. Здобувачем за темою дисертації опубліковано 46 наукових праць, в т.ч. 15 статей у фахових виданнях України (в т.ч. 2 у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus, 3 у виданнях, що входять до наукометричної бази Web of Science Core Collection), 14 статей у іноземних наукових медичних виданнях (в т.ч. 4 у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus, 1 у виданні, що входять до наукометричної бази Web of Science Core Collection), Публікаційна активність свідчить про високий рівень дослідницької роботи і відповідає вимогам чинного законодавства.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ ТА ІДЕНТИЧНОСТІ ЗМІСТУ АВТОРЕФЕРАТУ Й ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ ДИСЕРТАЦІЇ.

Дисертаційна робота складається зі 394 сторінок, містить вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів, сім розділів власних досліджень, аналіз результатів, висновки, практичні рекомендації та бібліографію (420 джерел, зокрема 393 латинкою). Матеріал ілюстровано 64 рисунками та 63 таблицями. Додатки включають перелік публікацій, апробацію результатів дослідження та акти впровадження.

Перший розділ (43 сторінки) містить огляд літератури. Автором проведено ретельний аналіз сучасних даних щодо етіології, патогенезу, методів діагностики та лікування болю голови. Наведено великий обсяг матеріалу, який стосується практичного застосування ультразвукових та радіологічних методів в судинній неврології та діагностиці болю голови. Детально розкрито фізіологічні механізми функціональних навантажень в доплерографії застосування ультразвукової доплерографії в неврології. Розкрито гемодинамічні аспекти мігрені, головного болю напруги та цервікогенного головного болю та можливості їх оцінки за допомогою доплерографії. Автором розкрито такі аспекти як сучасні аспекти ультразвукового дослідження мозкової гемодинаміки та реактивності церебрального кровотоку; клініко-інструментальне та ультразвукове дослідження пацієнтів з різними видами головного болю; клінічні, патогенетичні, гемодинамічні та структурні особливості пацієнтів з мігренню, головний болем напруги та цервікогенний головний болем. Проведений літературний пошук дуже добре обґрунтовує вибраний автором дизайн дослідження, чітко визначає подальший напрямок дослідження. Автором визначено, що практично відсутні праці із застосування доплерографії у вивченні головного болю напруження; тільки в одиничних працях проводилася оцінка змін метаболічного контуру цереброваскулярної реактивності; дуже мало досліджень окремих контурів судинної реактивності у пацієнтів із хронічним головним болем напруження, практично не має зіставлення показників церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню та головним болем напруження; не проведено зіставлення різних клінічних варіантів головного болю напруження, не вивчено різних контурів ауторегуляції, не систематизовано церебральні венозні порушення, не вивчено реактивність церебральних вен. Автором дуже добре висвітлені питання застосування доплерографії у діагностиці головного болю, що дозволило визначити відсутність досліджень, що виявляли б взаємозв'язок різних ультразвукових методів оцінки стану судин, зокрема, транскраніальної ультразвукової доплерографії, дуплексного та триплексного сканування; не розроблено ультразвукові диференціально-діагностичні критерії різних варіантів головного болю; відсутні дані про дослідження всіх контурів судинної регуляції (метаболічного, гуморального, міогенного, нейрогенного) у пацієнтів з головним болем; недостатньо досліджувалося значення венозної дисциркуляції та пов'язаної з неї глімфатичної дисфункції в патогенезі різних видів болю голови.

У другому розділі (41 сторінка) наведено опису матеріалів і методів дослідження. Детально описано етапність досліджень: комплексне клініко-неврологічне та ультразвукове дослідження 456 пацієнтів з болем голови, клініко-неврологічне та доплерографічне обстеження 76 пацієнтів з мігренню на тлі лікування топірамомом, 88 пацієнтів з головним болем напруги на тлі лікування фенібутмом, 85 пацієнтів з цервікогенним головним болем при використанні методу методу постізометричної релаксації; клініко-неврологічне та доплерографічне динамічне обстеження 118 пацієнтів з ознаками хронізації болю голови на тлі наслідків коронавірусної інфекції та воєнного стану, клініко-неврологічне та доплерографічне обстеження 23 пацієнтів з явищами хронізації цервікогенного головного болю на тлі лікування діосміном. Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Представлено ретельний аналіз клінічної картини захворювання, та використаних методик дослідження.

Наведено детальний опис клінічних методів дослідження, які відіграють особливу роль в діагностиці первинних болей голови. Ретельно виписана методика проведення МРТ дослідження - здійснювали кількісну оцінку виявлених вогнищевих і дифузних змін, які класифікували за розмірами вогнищ. Розширення субарахноїдальних просторів головного мозку, визначалося на сагітталних зрізах лобної ділянки на рівні лобно-тім'яної шва, а розширення шлуночкової системи головного мозку визначалося на рівні візуалізації судинних сплетінь головного мозку, виміром поперечного розміру бічних шлуночків (передні роги, тіло, задні роги), також для визначення ступеня розширення шлуночкової системи був використаний показник ширини третього шлуночка, що є суцільно адекватно для цього дослідження. При проведенні ультразвукових методів дослідження було проведено дуплексне сканування магістральних судин голови та ший; транскраніальне дуплексне сканування; транскраніальна доплерографія з функціональними навантаженнями, що дозволило дуже ретельно вивчити реактивність церебральної артеріальної гемодинаміки та реактивність церебральної венозної гемодинаміки.

Проведено адекватну статистичну обробку та аналіз даних. Обчислення проводилися в пакеті статистичного аналізу Statistika 13.0, а також за допомогою табличного процесора Excel. Достовірність відмінностей середніх показників оцінювали за t-критерієм Стюдента-Фішера, достовірним вважали значення показника «р», що не перевищує 0,05. Достовірність відмінностей визначали за допомогою параметричних і непараметричних методів, а також кореляційного аналізу, використовуючи коефіцієнт кореляції Кандалла (r). РК є аналогом парної кореляції для тих випадків, коли величини, наявність зв'язку між якими потрібно перевірити, представлені не в шкалі відношень, а в якій-небудь іншій.

У третьому розділі (29 сторінок), який присвячено детальній клініко-неврологічній характеристиці пацієнтів з мігренню, головним болем напруги, цервікогенним головним болем. Ретельно проаналізовані всі можливі клінічні прояви болю голови у всіх вивчених групах пацієнтів, також проаналізовані інші клінічні симптоми у досліджуваних. Також проаналізовано результати магнітно-резонансного дослідження головного мозку та шийного відділу хребта, функціональної рентгенографії та ультразвукового дослідження структур шийного відділу хребта. Показано особливості стану речовини головного мозку при мігрені з ауурою та без аури, а також стану хребетно-рухових сегментів шийного відділу хребта при цервікокраніалгії та синдрому Барре-Льеу. Особливий інтерес викликають отримані дані, що стосуються пацієнтів з мігренню для яких характерна наявність гіперінтенсивних на T2ВІ та, переважно, ізоінтенсивних на T1ВІ вогнищ; виявлено відмінності між групами пацієнтів з мігренню з ауурою та мігренню без аури цікаво, що вогнища в обох групах мали переважно лобову і скроневу локалізацію, що збігається з локалізацією больового синдрому. -

В четвертому розділі (25 сторінок) продемонстровано особливості артеріального та венозного кровотоку, церебральної ауторегуляції у пацієнтів з мігренню. Виділено основні гемодинамічні та ауторегуляторні патерни при мігрені з ауурою та без аури. Було з'ясовано, що для пацієнтів з мігренню характерна наявність екстравазальних компресій хребетних артерій, а також у ряді випадків гіпоплазії хребетної артерії у групі пацієнтів з мігренню з ауурою. У пацієнтів з мігренню з ауурою зазначалося зниження швидкісних показників в екстракраніальних сегментах хребетних артерій. Найважливішими гемодинамічними патернами у пацієнтів з мігренню є надлишкова перфузія в середніх і задніх мозкових артеріях при мігрені без аури та утруднена перфузія при мігрені з ауурою в середніх мозкових артеріях. Дані зміни в найбільшій ступені були виражені у пацієнтів, що мають за даними МРТ 2-3 або більше гіперінтенсивних на T2ВІ та переважно ізоінтенсивними на T1ВІ вогнищ. Гемодинамічною особливістю мігрені з ауурою є наявність вазоконстрикторних реакцій та фонового гіпертонусу резистивних судин. Церебральні венозні гемодинамічні зміни у пацієнтів з мігренню в міжнападному періоді проявляються у вигляді порушень церебрального венозного кровотоку у верхньоочних венах, базальних венах Розенталя і прямому синусі, більш виражених у групі мігрені з ауурою. Враховуючи зміни венозної церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню, а також наявність розширення переваскулярних просторів Вірхова-Робіна у частини пацієнтів з мігренню автор припускає, що одним з патогенетичних механізмів гемодинамічних порушень при даній патології є дисфункція глімфатичної системи. Пацієнти з мігренню з ауурою демонстрували гіперреактивність на пробу з O₂, яка відображає схильність до гіперконстрикції, на каротидний компресійний тест, що відображає гіпертонус резистивних судів, а також на нітрогліцериновий тест, що відображає стан міогенного механізму судинної регуляції. В цілому у пацієнтів з

мігренню визначалися порушення церебрального венозного кровотоку у верхньоочних венах, базальних венах Розенталя і прямому синусі, більш виражених у групі мігрени з ауурою.

П'ятий розділ (21 сторінка) присвячений дослідженням гемодинаміки у пацієнтів з головним болем напруги. Виділено основні патерни церебральної ауторегуляції, доведено що хронічний головний біль напруги пов'язаний з венозною дисфункцією та змінами артеріальної та венозної реактивності. У групі пацієнтів з хронічним головним болем напруги переважає гіперреактивність на гіпервентиляційне навантаження, що відображає виснаження резерву вазоконстрикції. Для пацієнтів з частими епізодичними головними болями напруги характерна гіперреактивність на гіперкапнічне та ортостатичне навантаження, ймовірно, пов'язана з напругою гуморально-метаболическої та нейрогенної ланок регуляції. У пацієнтів з головним ГБН по всіх клінічних групах відзначалося зниження швидкісних показників в екстракраніальних сегментах хребетної артерії, що можливо пов'язано з її екстравазальною компресією. Ця закономірність підтверджує можливий взаємозв'язок розвитку головного болю напруження з вертебральною патологією. Дані зміни швидкісних показників, можливо, мають взаємозв'язок з екстравазальною компресією хребтової артерії у пацієнтів з головним болем напруження.

Проведення функціонального метаболічного тесту, що моделює відповідь церебральних механізмів реактивності на механічну напругу, стало найбільш інформативним методом діагностики порушень ауторегуляції мозкового кровообігу. Дослідження показали напруженість цього контуру при оцінці функціонального метаболічного тесту навіть у пацієнтів з епізодичним головним болем напруження, які у значній мірі вважають себе здоровими і рідко звертаються за спеціалізованою допомогою з приводу цефалгічного синдрому.

Церебральна венозна гіперреактивність на антиортостатичне навантаження у всіх клінічних групах відображала схильність до венозної гіпертензії.

В шостому розділі (22 сторінки) проаналізовано результати дослідження гемодинамічних та ауторегуляторних параметрів у пацієнтів з цервікогенним головним болем. Для пацієнтів з цервікагенним головним болем характерна наявність екстравазальних компресій хребетних артерій, практично однаково у пацієнтів із цервікокраніалгією та синдромом Барре-Льєу, у поєднанні з звивистістю та гіпоплазією хребтової артерії, що спостерігаються у частини пацієнтів із синдромом Барре-Льєу. У групі пацієнтів із цервікокраніалгією переважають генералізовані вазоспастичні реакції. Виникнення синдрому Барре-Льєу у переважній більшості випадків асоціюється з вазоспазмом в одній хребетній артерії, а також поєднанням вазоспазма в основній артерії і одній хребтової артерії. Гіперреактивність на функціональні проби з ротацією, згинанням та розгинанням шийного відділу хребта є найважливішим доплерографічним критерієм цервікогенного головного болю та корелює з наявністю нестабільності шийного відділу хребта. Даний патерн був більше

виражений у пацієнтів із синдромом Барре-Льєу у відповідь на пробу з поворотами голови вліво-вправо. Головний біль при синдромі Барре-Льєу переважно асоціюється з венозною дисциркуляцією в хребетних венах та прямому синусі. Доведено наявність значущих змін венозної гемодинаміки, а також реактивності церебральної венозної системи, зокрема, по хребетних венах та прямому синусу. Аналіз гемодинамічних показників дозволяє розглядати синдром Барре-Льєу як варіант церебральної венозної дистемії.

Сьомий розділ (26 сторінок) відображає взаємозв'язок окремих доплерографічних патернів з різними видами болю голови. Зміни церебральної венозної гемодинаміки проявлялися переважно як посилення венозного відтоку по базальній вені та верхньоочній вені у пацієнтів з мігренню, по прямому синусу у пацієнтів з головним болем напруги, по хребетній вені у пацієнтів із цервікагенним головним болем. Локалізація венозних порушень може бути використана як діагностичний критерій у випадках ймовірної У пацієнтів з М визначаються вазоспастичні реакції у середніх та задніх мозкових артеріях, порушення церебрального венозного кровотоку у верхньоочних венах, базальних венах Розенталя та прямому синусі, а також гіперреактивність на функціональний нітрогліцериновий тест, що є специфічним патерном для пацієнтів з М. Для пацієнтів з ГБН характерна наявність церебральної венозної дисциркуляції в прямому синусі і базальних венах Розенталя, у поєднанні з вазоспастичними реакціями у середніх мозкових артеріях, гіперреактивність на CO_2 -навантаження, функціональний метаболічний та антиортостатичний тести.

У пацієнтів з ЦГБ переважають вазоспастичні патерни в основній та хребетних артеріях, порушення венозного відтоку в системі хребетних вен. Гіперреактивність на ротаційні проби, ФМТ та ортостатичне навантаження, а також гіперреактивність на антиортостатичне навантаження в прямому синусі. Гіперреактивність на ортостатичне навантаження, асоційована з нейрогенним контуром регуляції, відзначалася у всіх клінічних групах пацієнтів з головним болем і, ймовірно, була пов'язана з дезадаптацією та дисфункціональними змінами вегетативних структур. Гіперреактивність на антиортостатичне навантаження в ПС може бути асоційована з наявністю субклінічної інтракраніальної гіпертензії, пов'язаної з венозною ланкою церебрального кровотоку.

Проаналізовані цифрові показники гемодинаміки при мігрені, головному болю напруги та цервікогенному головному болю, що призвело до розробки унікального діагностичного доплерівського алгоритму головного болю. Даний алгоритм має бути широко впроваджений в клінічну практику.

Восьмий розділ (21 сторінка) присвячений застосуванню доплеровської діагностики в оцінці ефективності лікування головного болю. Отримані дані щодо ефективності доплерографічного контролю при використанні топірамату, фенібуту та постізометричної релаксації. Нормалізація змінених швидкісних показників і реактивності судин на функціональні навантаження пов'язані переважно зі впливом на гуморально-метаболічний контур судин-

ної регуляції шляхом реалізації механізмів активації ГАМК-рецепторів, інгібування збудливої глутаматергічної нейротрансмісії та блокади потенціал-залежних кальцієвих каналів L-типу.

Надійним критерієм ефективності лікування визначено показники $K-rCO_2$ та КФР у пацієнтів з мігренню, $KpCO_2$ у пацієнтів з ГБН та індексів реактивності на ротаційні навантаження у пацієнтів з ЦГБ.

Дев'ятий розділ (13 сторінок) присвячений дослідженню гемодинамічних факторів хронізації болю голови. Проведено ретельний аналіз доплерографічних показників, асоційованих з хронізацією головного болю на тлі коронавірусної інфекції та воєнного стану. Корекція венозних порушень у пацієнтів з цервікагенним головним болем з урахуванням показників венозної гемодинаміки проводилася із застосуванням діосміну. Доведено, що на тлі лікування діосміном спостерігалось зниження інтенсивності болю голови за візально-аналоговою шкалою, тенденція до нормалізації показників венозної гемодинаміки, більш виражена у хребетній вені, а також стабілізація показників коефіцієнту реактивності на антиортостатичне навантаження у прямому синусі.

Отримані таким чином гемодинамічні критерії хронізації болю голови були успішно застосовані в оцінці лікування діосміном пацієнтів з венозною дисгемією на тлі хронізації цервікогенного головного болю.

Десятий розділ (26 сторінок) присвячений узагальненню результатів дослідження. Здобувачем ретельно проаналізовано отримані дані, проведено їх співставлення з результатами інших дослідників даної тематики, обгрунтовано нові наукові концепції. Найбільш значущим науковим досягненням є підтвердження ролі глімфатичної дисфункції в патогенезі мігрені та визначення провідної ролі глімфатичної дисфункції в патогенезі синдрому Баррельєу, розроблений діагностичний алгоритм головного болю на основі даних транскраніального дуплексного сканування а також визначення ролі венозної дисгемії і особливостей реактивності венозного кровотоку при болю голови різного характеру.

У **висновках** узагальнено результати дослідження, а **практичні рекомендації** підтверджені апробацією. Джерела літератури здебільшого актуальні (до 5 років).

Дисертаційна робота виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності. Ознак плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації даних робота Калашнікова В.Й. не містить.

Загалом дисертація оформлена відповідно до чинних вимог. Іноді зустрічаються стилістичні огріхи, невдалі формулювання, описки. Заключні висновки у розділах дещо розтягнуті і містять багато змістових повторів. В деяких розділах дисертант зловживає детальним описом доплерографічних досліджень. Проте ці недоліки не знижують наукової цінності роботи. Суттєвих зауважень до дисертації Калашнікова В.Й. немає. Загальна оцінка роботи — позитивна.

У межах дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

Як впливав прийом міорелаксантів на показники артеріальної і венозної гемодинаміки, які Ви досліджували?

Чим Ви поясните наявність гліозних вогнищ у пацієнтів з мігренню (при виключенні ДЕ)?

Коли Ви проводили дослідження – під час болю голови, після болю голови чи без болю голови. Чи враховували Ви терапію для усунення болю – триптани, міорелаксанти, НСПВ, інші знеболювальні?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Калашнікова Валерія Йосиповича на тему: «Роль церебральної гемодинаміки в патогенезі болю голови» що подана на здобуття ступеню доктора медичних наук, є завершеною науковою працею, що має наукову новизну та практичну значимість, вирішує актуальну наукову проблему щодо вдосконаленню діагностики та лікування пацієнтів з мігренню, головним болем напруги, цервікогенним головним болем.

За актуальністю теми, новизною, методологічним підходом та методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, теоретичним і науково-практичним значенням дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17.11.2021 року, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - неврологія.

Доктор медичних. наук, професор,
провідний науковий співробітник
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та
наркології імені П.В. Волошина НАМН України»

Андрій ДУБЕНКО

Підпис засвідчую,
вчений секретар
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та
наркології імені П.В. Волошина НАМН України»
кандидат біологічних наук



Олександр КУТІКОВ

Відиую надійшло для спеціалізованої комісії
ради 26.05.2025

Вчений секретар
Людмила КЕРЕЦЬМАН

