

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук професора

Трищинської Марини Анатоліївни

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

Головний біль є однією з найчастіших скарг у загальній медичній практиці. За даними ВООЗ, понад 50% дорослого населення у світі періодично страждають від різних форм головного болю. Також різні види головного болю, зокрема мігрень, відносяться до найбільш поширених причин втрати працездатності серед людей молодого та середнього віку. Часті головні болі є фактором збільшення днів непрацездатності та зниження продуктивності праці серед соціально активних груп населення. За різними даними щорічні економічні збитки від мігрені у світі сягають мільярдів доларів. Окрім цього хронічний головний біль негативно впливає на якість життя, призводить до зниження когнітивних функцій, порушень сну, погіршення психоемоційного стану, розвитку неврозів та неврозоподібних станів. Вищеназвані фактори сприяють зниженню соціальної активності та в ряді випадків призводять до обмежень у професійній діяльності та соціальній активності.

Питання діагностики різних видів болю голови є актуальним з урахуванням постійного удосконалення методів променевої та ультразвукових досліджень. Дуплексне сканування магістральних артерій голови та транскраніальне дуплексне сканування вже давно стали невід'ємним компонентом діагностики неврологічних захворювань, як в стаціонарних, так

і в амбулаторних умовах. Загальноприйняті патерни доплерівської діагностики переважно надають інформацію про стан магістральних та церебральних артерій. В той самий час при дослідженні пацієнтів з болем голови як правило недостатньо уваги приділяється оцінці венозної церебральної гемодинаміки, при тому що переважно венозна дисгемія асоціюється з болем голови. Відсутні критерії стану артеріальної та венозної гемодинаміки, а також судинної регуляції при мігрені, головному болю напруги та цервікогенному головному болю. Дана робота присвячена уніфікації при різних видах та підвидах болю голови і є дуже своєчасним та актуальним дослідженням.

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 представлені тим, що надано теоретичне обґрунтування застосування доплерографічного дослідження артеріальної та венозної церебральної гемодинаміки та реактивності мозкового кровотоку у пацієнтів з болем голови. Вперше ретельно досліджено особливості церебральної гемодинаміки при різних типах та підтипах головного болю. Надане наукове обґрунтування дослідженню різних ланок судинної ауторегуляції та диференційованому застосуванню різних функціональних тестів у пацієнтів з болем голови. Вперше у вітчизняній та світовій практиці досліджено цереброваскулярну венозну реактивність з болем голови. Науково обґрунтовано застосування антиортостатичного

навантаження в прямому синусі з метою діагностики венозної інтракраніальної гіпертензії, а також доведено інформативність даної проби в динамічному контролі ефективності венотропної терапії.

Надано наукове обґрунтування динамічному доплерівському контролю медикаментозного та немедикаментозного лікування різних видів болю голови. Вперше досліджено вплив порушень венозної церебральної гемодинаміки на процес хронізації головного болю. Науково доведено значущість церебральної венозної дисциркуляції в розвитку синдрому Барре-Льєсу. Вперше доведено роль глімфатичної дисфункції в патогенезі синдрому Барре-Льєсу. Вперше розроблено алгоритм диференційної діагностики головного болю на основі даних транскраніального дуплексного сканування.

Практичне значення дисертаційної роботи

Отримані дані суттєво доповнюють науковий погляд на роль порушень церебральної гемодинаміки в патогенезі болю голови. Доведено необхідність проведення комплексного доплерографічного дослідження при мігрені, головному болю напруги та цервікогенному головному болю. Застосування дуплексного сканування магістральних артерій голови дозволяє уточнити роль судинних структурних змін в патогенезі болю голови. Доплерівське дослідження артеріальної церебральної гемодинаміки дає змогу визначити основні гемодинамічні патерни в контексті застосування медикаментозну корекцію змін артеріального кровотоку. Дослідження цереброваскулярної реактивності на функціональні навантаження у пацієнтів дозволяє оцінити ступінь напруження механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку та розробити схеми превентивного лікування з урахуванням ауторегуляторних змін. Ротаційні функціональні навантаження у пацієнтів з цервікогенним головним болем є ефективним інструментом визначення впливу синдрому вертебральної компресії на стан церебрального кровообігу. Венозна доплерографія та визначення 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. Розробка алгоритмів ультразвукової діагностики головного болю на основі патернів церебральної гемодинаміки дозволить удосконалити діагностику різних видів первинного та цервікогенного головного болю, особливо у випадках атипичних та змішаних форм головного болю.

Впровадження результатів дисертаційної роботи у практику

Отримані наукові результати активно впроваджуються в клінічну практику, зокрема, в практику Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, лікувально-діагностичного центру «Ялімед» (м. Слов'янськ Донецької області), Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної 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» (смт Солотвино Закарпатської області).

Результати досліджень впроваджено в навчальну роботу кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету. Всі впровадження мають відповідні підтверджуючі документи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Представлена дисертація відповідає загально визнаним науковим стандартам. Мета й завдання чітко сформульовані, дослідницький дизайн

базується на принципах доказової медицини. Було проаналізовано результати клініко-неврологічного та доплерографічного дослідження 456 пацієнтів молодого віку (18 – 44 років, чоловіків – 203, жінок – 255) з різними видами головного болю; у т.ч. мігрень - 124 пацієнти, головний біль напруги - 186 пацієнтів, цервікогенний головний біль – 146 пацієнтів, які проходили обстеження на клінічній базі кафедри ультразвукової діагностики ХМАПО (консультативно-діагностичний Центр «Інсайт») за період 2013 – 2022 рр. 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. На підставі отриманих результатів опубліковано 46 наукових праць, зокрема 29 статей (15 - у фахових виданнях України (в т.ч. 5 у виданнях, що входять до наукометричних баз Scopus/Web of Science Core Collection), 14 - у іноземних наукових медичних виданнях (в т.ч. 5 у виданнях, що входять до наукометричних баз Scopus/Web of Science Core Collection)). Представлено 13 тез у матеріалах конгресів та конференцій. Дисертант є автором одного та співавтором трьох патентів України на корисну модель. Публікаційна активність свідчить про високий рівень дослідницької роботи і відповідає вимогам чинного законодавства.

Наукове завдання виконано на високому рівні. Здобувач продемонстрував глибоке володіння теоретичним матеріалом, чітко окреслив критерії включення/виключення, визначив кінцеві точки спостереження. Дослідження проведене з дотриманням сучасних біоетичних вимог.

Обсяг і глибина матеріалу дисертації дають підстави вважати результати валідними, а сформульовані положення — доказовими.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є особисто виконаною науковою працею автора. Дизайн дослідження, визначення мети із завданнями її реалізації, а також об'єкта та предмета запропоновані автором. Калашніковим В.Й. особисто проведено доплерографічне дослідження усіх пацієнтів, а також аналіз клінічних та клініко-інструментальних даних, інтерпретацію результатів функціональних досліджень, їх статистичну обробку, написано текст дисертаційної роботи та всіх публікацій. Самостійно сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Результати дослідження повністю висвітлені в наукових працях, опублікованих самостійно та у співавторстві. У публікаціях за співавторства автору належать фактичний матеріал і основний творчий доробок. У дисертації не використано ідеї та розробки, що належать співавторам наукових публікацій.

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 та демонструє високу обізнаність здобувача як щодо сучасних уявлень про етіопатогенез, класифікацію та методи діагностики болю голови, так і щодо застосування ультразвукової доплерографії в неврології. Розкрито гемодинамічні аспекти мігрені, головного болю напруги та цервікогенного головного болю та можливості їх оцінки за допомогою доплерографії.

Другий розділ (41 сторінка) присвячений матеріалам і методам дослідження, зокрема — клініко-неврологічна характеристика пацієнтів, опис

контингенту хворих, вегетативного статусу, променевих та ультразвукових методів дослідження. В огляді дещо деталізовані методологічні аспекти проведення доплерівських досліджень, однак це демонструє досконале володіння здобувачем даним методом діагностики.

У третьому розділі (29 сторінок) наведено клініко-неврологічні характеристики пацієнтів з болем голови, результати дослідження стану речовини головного мозку та шийного відділу хребта методами магнітно-резонансної томографії головного мозку та шийного відділу хребта, функціональної рентгенографії та ультразвукового дослідження хребетно-рухових сегментів шийного відділу хребта. При опису клініко-неврологічних характеристик пацієнтів з болем голови недостатня увага приділялася гендерним особливостям при кожному різновиді болю голови.

Четвертий розділ (25 сторінок) розкриває особливості церебральної гемодинаміки та ауторегуляції у пацієнтів з мігренню. Продемонстровано взаємозв'язок наявності змін стану речовини головного мозку за даними МРТ та гемодинамічних патернів. Проаналізовано розбіжності показників гемодинаміки при мігрені з аурою та мігрені без аури. Найважливішими гемодинамічними патернами у пацієнтів з мігренню є надлишкова перфузія в середніх і задніх мозкових артеріях при мігрені без аури і утруднена перфузія при мігрені з аурою в середніх мозкових артеріях. Порушення церебральної венозної гемодинаміки більш виражені при мігрені з аурою. Пацієнти з мігренню з аурою демонстрували гіперреактивність на гіпервентиляційну пробу, каротидний компресійний тест, нітрогліцериновий тест. Для пацієнтів з мігренню без аури характерна гіпореактивність у ПС і БВ на гіперкапічне навантаження, як ознака первичної венозної ангіодистонії, а також гіперреактивність на антиортостатичні навантаження в ПС і БВ, як ознака дисфункції нейрогенного контуру регуляції. У пацієнтів з мігренню з аурою спостерігається гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапічну та антиортостатичне навантаження, а також наявність вазоконстрикторних реакцій та фонового гіпертонусу резистивних судин.

П'ятий розділ (21 сторінка) аналізує показники гемодинаміки у пацієнтів з різними видами головного болю напруги. Патерни надмірної перфузії по СМА, а також ознаки вертебральної ірритації ХА частіше спостерігалися у пацієнтів із хронічним ГБН. У більшості пацієнтів з ГБН відзначаються ознаки венозної дисгемії у вигляді посилення відтоку ПС та БВ. Гіперреактивність на CO₂-навантаження та функціональний метаболічний тест характерна для пацієнтів з епізодичним та хронічним ГБН. Для пацієнтів з частими епізодичними ГБН характерна гіперреактивність на гіперкапічне та ортостатичне навантаження. Церебральна венозна гіперреактивність на АОН зустрічалася у всіх клінічних групах. Дисертантом вперше досконало описано зміни артеріальної та венозної судинної реактивності у даних пацієнтів. Доведено ефективність використання функціонального метаболічного тесту.

Шостий розділ (22 сторінки) висвітлює функціональний стан гемодинаміки та ауторегуляції мозкового кровотоку у пацієнтів з цервікогенним головним болем. При ЦКА переважають генералізовані вазоспастичні реакції, при СБЛ - вазоспазмом в одній ХА, а також поєднання вазоспазму в ОА і однієї ХА. Отримано дані про наявність доплерографічних ознак церебральної венозної дисгемії у більшості пацієнтів з ЦГБ. Найбільш інформативними виявились показники кровотоку у ХВ. Головний біль при СБЛ переважно пов'язаний з венозною дисциркуляцією в ХВ і ПС. Проаналізовано практичне значення застосування ротаційних навантажень. Гіперреактивність на функціональні проби з ротацією, згинанням та розгинанням шийного відділу хребта є найважливішим доплерографічним критерієм цервікогенного головного болю. Продемонстровано роль церебральної венозної дисгемії в розвитку цервікогенного головного болю, зокрема, синдрому Барре-Льєу. Наведені здобувачем дані надають підставу для перегляду історично склавшихся уявлень щодо патогенезу даного синдрому.

В цьому розділі (26 сторінок) проаналізовано співставлення доплерографічних показників при кожному типі болю голови у відношенні один до одного. Визначено основні патерни швидкостей кровотоку та показників судинної регуляції, які притаманні кожному виду головного болю. Результатом даних досліджень є розроблений вперше діагностичний доплерівський алгоритм болю голови, який повинен стати ефективним інструментом в практичній неврології. Розділ дещо перенасичено діаграмами, які відображають окремі доплерівські показники.

Восьмий розділ (21 сторінка) присвячений доплерографічному контролю лікування різних видів головного болю. Результати досліджень надають підтвердження ефективності застосування топірамату у пацієнтів з мігренню, фенібуту у пацієнтів з головним болем напруги та постізометричної релаксації у пацієнтів з цервікогенним головним болем. Показники церебральної гемодинаміки та ауторегуляції можуть використовуватися сумісно з показниками частоти та інтенсивності головного болю для оцінки ефективності патогенетичного лікування.

В дев'ятому розділі (13 сторінок) проаналізовано аспекти діагностики та лікування пацієнтів з хронізацією болю голови. Продемонстровано значення коронавірусної інфекції та воєнного стану в хронізації головного болю у частини пацієнтів. Розроблено доплерівські критерії хронізації болю голови, серед яких найважливіше місце займає церебральна венозна дисциркуляція. Показана можливість доплерівського контролю лікування порушень венозної гемодинаміки у пацієнтів з болем голови. На наш погляд, доречним було б застосування шкал тривоги та депресії у даних пацієнтів з метою уточнення факторів, які призводили до збільшення частоти та інтенсивності головного болю під час коронавірусної інфекції та воєнного стану.

Десятий розділ (26 сторінок) присвячений узагальненню результатів дослідження. Дисертантом виділено основні результати по кожному із розділів дослідження, підсумовані наукові досягнення, які пов'язані з даною роботою.

Показано взаємозв'язок найбільш значущих наукових концепцій з даними інших авторів, обгрунтовано необхідність подальших досліджень в даному напрямку, зокрема, вивчення функції та дисфункції глімфатичної системи при болю голови.

У висновках узагальнено результати дослідження, а практичні рекомендації підтверджені апробацією. Джерела літератури здебільшого актуальні (до 5 років). В розділі **додатків** відображено апробацію дисертації та втілення результатів дослідження в клінічну практику та учбовий процес. 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. В деяких розділах надмірно деталізуються методологічні аспекти доплерівських досліджень. Заключні висновки у розділах перенасичені інформацією. Вищевказані недоліки не знижують наукової цінності роботи. Суттєвих зауважень до дисертації Калашнікова В.Й. Загальна оцінка роботи — позитивна.

—

У контексті наукової дискусії бажано одержати відповіді автора на наступні запитання:

1. Чи були у Вашому дослідженні пацієнти з поєднанням декількох типів головного болю? Чи може алгоритм доплерівської діагностики запропонований Вами бути використаний у випадках змішаного головного болю?
2. Чи були гендерні відмінності головного болю, якщо так то при яких нозологічних одиницях?
3. Чи мають топірамат і фенібут самостійний вплив на регуляцію кровотоку, чи тільки опосередкований завдяки клінічному ефекту?

4. Як визначено у Ваших дослідженнях, найбільш значущі зміни частоти та інтенсивності головного болю, доплерографічних показників спостерігалися під час коронавірусної інфекції, але в період між коронавірусною інфекцією та воєнним станом таке зростання було менш значущим. Чи то означає, що воєнний стан має менший вплив на головний біль ніж коронавірусна інфекція?

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 поліпшення діагностики та лікування первинного та цервікогенного головного болю з урахуванням особливостей церебральної гемодинаміки та застосування доплерографічних критеріїв ефективності лікування.

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 Калашніков Валерій Йосипович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - неврологія.

Офіційний опонент:

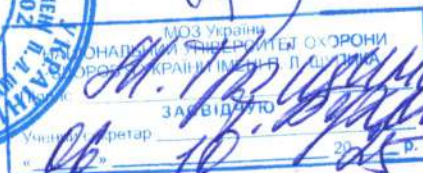
Завідувачка кафедри неврології,

Національного університету охорони здоров'я України



Григор

Марина ТРИЩИНСЬКА



Трищинська

Відрук Іванов
спеціаліст з охорони здоров'я
Д 61.051.09
Важкий сепсис

Калашніков Валерій Йосипович
Калашніков Валерій Йосипович