

Відзив

офіційного опонента **Кузнєцова Віктора Валерійовича**, д.мед.наук
на дисертаційну роботу **Цьоми Євгенії Іванівни**

«КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ РАНЬОГО ВИХОДУ ТА ВІДДАЛЕНИХ НАСЛІДКІВ НЕТРАВМАТИЧНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ»

на здобуття науковго ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю – 14.01.15 – нервові хвороби

Науковий керівник

Доктор медичних наук, професор **Смоланка Володимир Іванович**,
ректор Ужгородського національного університету.

Актуальність дослідження.

Захворюваність субарахноїдальним крововиливом (САК) в світі становить від 2 до 22,5 випадків на 100 тис. в рік, в середньому – 9 випадків на 100 тис. в рік.

Субарахноїдальний крововилив вважається частим і важким видом порушення мозкового кровообігу і складає близько 5-10% в структурі цереброваскулярних захворювань в Україні. В останні роки спостерігається зростання частоти захворюваності САК в Україні.

Не зважаючи на, значну кількість сучасних досліджень, що стосуються наслідків аСАК, вплив різних факторів на зміни в фізичній, психоемоційній, когнітивній сферах, багато питань, пов'язаних з визначенням аспектів перебігу захворювання залишаються не з'ясованими.

Однак, не зважаючи на значну кількість досліджень, клінічних спостережень, не виділено чітких критеріїв (клінічних, нейровізуалізаційних, психо-діагностичних), які б дали підстави для прогнозування ранніх чи віддалених наслідків у хворих після субарахноїдального крововиливу. Досі не виділено факторів, які впливають на перебіг субарахноїдально крововиливу та розвиток ускладнень.

Фрагментарні і суперечливі літературні дані, що стосуються структури когнітивного зниження, особливостей тривожно-депресивних розладів після перенесеного аСАК, недостатньо вивченим залишається і якість життя пацієнтів, які перенесли аСАК. Саме з цих причин наслідки аСАК заслуговують комплексного клініко-неврологічного, психодіагностичного, нейровізуалізаційного, інструментального обстеження.

Висока епідеміологічна розповсюдженість САК, відсутність комплексного системного аналізу перебігу, прогнозу САК, визначає високу актуальність дисертаційної роботи Цьоми Є.І. «Клініко-діагностичні критерії прогнозування раннього виходу та віддалених наслідків нетравматичного субарахноїдального крововиливу». В даній роботі впевнено представлені клінічні та діагностичні фактори, що мають вплив на перебіг субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву мішко видної аневризми переднього півкільцяартеріального кола головного мозку.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій.

Мета дисертаційної роботи: виявлення клінічних та діагностичних факторів, що мають вплив на перебіг субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву мішко видної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку. В роботі чітко і логічно представлено 8 завдань:

1. Вивчити гендерні та вікові особливості пацієнтів з САК.
2. Проаналізувати особливості клінічного перебігу САК в залежності від стану пацієнта за оціночними шкалами (Hunt-HeesScale, WFNS, GCS) в дебюті захворювання.
3. Дослідити особливості перебігу захворювання в залежності від нейровізуалізаційних показників (Fisher Scale, локалізація аневризми).
4. Визначити вплив укладень САК на перебіг захворювання та подальшого одужання пацієнта.
5. З'ясувати клінічне значення епілептичного нападу в дебюті САК, як можливого фактора несприятливого прогнозу.

6.Виявити лабораторно-інструментальні показники, які можуть бути пре дикторами несприятливого прогнозу для пацієнтів з САК.

7.На основі даних спостережень, розробити метод прогнозування ранніх наслідків після САК та алгоритм лікування таких пацієнтів.

8.Дослідити якість життя пацієнтів у віддаленому періоді САК та факторів, які впливають на цей показник.

Кожне завдання логічне та базується на великому об'ємі фактичного матеріалу обстеження хворих з САК. Результати дисертаційного дослідження обґрунтовані та достовірні.

Наукова новизна та теоретична значимість отриманих результатів.

Дослідження має суттєву наукову новизну отриманих результатів. Вперше, на основі даних лонгітудинальних спостережень за хворими на САК і аналізом особливостей клінічного перебігу з урахуванням гендерної приналежності, віку, виявлено, що найбільший вплив на перебіг САК мають епілептичний напад, церебральний вазоспазм.

Визначено, що поєднання клінічних шкал (Hunt-HeesScale, WFNS,GCS) з даними нейровізуалізаційної шкали Fisher може бути високочутливим методом прогнозування ранніх наслідків при САК. Вперше розроблено та запатентовано шкалу прогнозування наслідків після САК (шкала комбінованої оцінки пацієнта – ШКОП), яка поєднує класичні шкали з урахуванням наявності/відсутності епілептичного нападу в дебюті захворювання. Встановлено, що рівень сироваткової глюкози $> 7,0$ ммоль/л та лейкоцитоз $> 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ є предиктором несприятливого прогнозу САК. Впевнено продемонстровано інформативність шкали SF36 для оцінки у віддалений період САК якості життя за даними фізичного здоров'я і психо-емоційних факторів.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційного дослідження є переконливою підставою для оптимізації діагностики, лікування та реабілітації хворих на САК, тобто, мають суттєве практичне значення. Запропонований ефективний інструмент для практичного лікаря для оцінки прогнозу перебігу САК – ШКОП. Застосування комбінованої оцінки хворого за шкалою ШКОП сприяє застосування інформативної корекції стратегії лікування та профілактики повторного розриву аневризми до проведення

хірургічного лікування. Запатентовано лікування та профілактику гострого симптоматичного епілептичного нападу при САК у вигляді призначення левітірацетаму в дозі 2000-3000 мг на добу. Автором був застосований комплекс сучасних, адекватних поставлених меті та завданням методів дослідження, а саме: клініко-неврологічне обстеження з використанням шкал: оцінка ступеня тяжкості ішемічного інсульту за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), індекс Бартела, шкалами Hunt-HeesScale, WFNS, GCS, Fisher Scale.

Уніфікована шкала ранніх наслідків САК. Рекомендовано для практичної охорони здоров'я комплекс методів обстеження у хворих на САК: магнітно-резонансна томографія, КТ-ангіографія, церебральної субтракційна ангіографія (ЦСА).

Переконлива методологія та застосування інформативних методів, отриманих в результаті досліджень, дозволили дисертанту досягти мети дослідження та повністю вирішити поставлені в роботі задачі.

Повнота викладення результатів роботи в публікаціях.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць. Серед них: 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України для публікації результатів дисертаційних досліджень.

Загальна характеристика роботи.

Дисертаційна робота Цьоми Є.І. представлена в класичному варіанті і складається з вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Об'єм дисертації – 155 сторінок.

Вступ.

В цьому розділі обговорюється епідеміологічне розповсюдження САК в країнах Європи та США і підкреслюється, що захворюваність САК в Україні значно перевищує показники у більшості країн Європи. У вступі підкреслюється відсутність чітких критеріїв (клінічних, радіологічних, нейровізуалізаційних) для прогнозування перебігу та наслідків у хворих після САК, відмічається, що застосування уніфікованих шкал (Hunt-HeesScale, WFNS, шкала ком Глазго) дає змогу частково прогнозувати перебіг захворювання, а нейровізуалізаційні характеристики (шкала Фішера) можуть тільки опосередковано свідчити про розвиток та ускладнень САК. Відмічається, що дослідження предикторів якісного

одужання після САК є поодиноким. В огляді наукової літератури значна увага дисертантом приділена сучасним уявленням про ускладнення субарахноїдального крововиливу з позиції предикторів прогнозування наслідків у хворих на САК. До ранніх ускладнень САК відносяться гідроцефалія, повторний крововилив, вазоспазм, вторинна ішемія, судоми, серцеві порушення. Представлені частота і шляхи попередження і корекції ускладнень САК, на основі аналізу численних досліджень вітчизняних і закордонних нейрохірургів. В завершенні цього розділу зроблено 5 висновків, в яких узагальнені основні питання, що розглядаються в даному розділі і акцент зроблений на питаннях ранніх чи віддалених наслідків у хворих на САК, що не описані в протоколах надання медичної допомоги. У вступі чітко сформована ціль дисертаційної роботи і представлені основні завдання (8 пунктів). Представлена логічно та інформативно наукова новизна і практичне значення роботи представлено в огляді літератури.

Розділ 1.

Сучасні уявлення про виникнення, перебіг та наслідки субарахноїдального крововиливу. Цей розділ характеризується системним аналізом епідеміологічних та клініко-патофізіологічних особливостей перебігу субарахноїдального крововиливу. Підкреслюється, що в Україні щорічно 5 тисяч випадків САК аневризматичного генезу і висока смертність, особливо з 2013 року на фоні зниження в окремих Європейських країнах. Аналізується в цьому розділі сучасні дані про причини САК, розглядаються генетичні механізми, фактори ризику САК і судинна локалізація аневризм. Значне місце в цьому розділі займає аналіз сучасних клініко-неврологічних та діагностичних методів у встановленні діагнозу САК. Обговорюються 7 клінічних характеристик, що пов'язані з САК. Особлива увага приділяється дослідженням епілептичних нападів при САК.

Розділ 2.

Програма, матеріали та методи дослідження. Дисертантом для вирішення поставленої цілі обстежено 127 хворих, у віці від 20 до 80 років, з артеріальними аневризмами і діагнозом субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву мішководної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку. В роботі використовувався комплекс класичних і сучасних методів діагностики і

оцінки клінічного стану і прогнозу перебігу САК. Детально розподілені хворі за ступенями шкал Hunt-HeesScale, WFNS. Професійно наведена оцінка даних обстежених хворих за нейровізуалізаційною шкалою Фішера. Наданий аналіз ранніх наслідків у хворих за шкалою Глазго. На основі комплексного обстеження і даних аналізу за шкалами, всі хворі були розподілені на три основні групи і проведений статистичний аналіз впливу клінічних, демографічних нейровізуалізаційних показників на наслідки САК оцінювалися в кожній групі окремо та порівнювалася достовірна різниця між ними. Такий підхід дозволив дисертанту сформулювати ряд цілковито нових положень про прогноз і фактори ускладнень САК. Заключним в цьому розділі є комплексне визначення у хворих, які перенесли САК, якості життя за шкалами «SF-36 HealthStatusSurvey». «Золотим стандартом» діагностики САК залишається КТ головного мозку, а для виявлення аневризм застосовується комп'ютерна ангіографія. В проблемі діагностики і прогнозування перебігу САК важливою ланкою є застосування клінічних шкал. Дисертант наводить аналіз шкал Ханта-Хесса, Всесвітньої федерації нейрохірургії та WFNS для оцінки клінічного перебігу і прогнозу САК. Для оцінки ризику церебрального вазоспазму у хворих на САК розглядається шкала Фішера. Діапазон інформативності шкал охарактеризований професійно.

Розділ 3. Вплив клінічних та нейровізуалізаційних критеріїв на наслідки САК.

Варто зазначити, що ранні наслідки спостерігаються у 70% хворих, тяжка інвалідизація при виписці із стаціонару – у 18,9% а летальність складає 11%. Ці дані свідчать про високу ефективність лікування хворих на САК, в порівнянні з іншими центрами. Виділені фактори, такі як гіперглікемія, лейкоцитоз, що впливають на ранні наслідки за GOS.

Важливим в роботі є те, що дисертант визначив за допомогою всіх використаних шкал тісний кореляційних зв'язок зі шкалою GOS, що свідчить про їх прямий вплив на показники ранніх наслідків після САК і найбільш виражений кореляційний зв'язок виявлений між показниками наслідків GOS, та шкалою WFNS. Відмічено дисертантом на основі кореляційного аналізу окремих показників різноманітних шкал з ранніми наслідками САК. Обґрунтовано адекватне положення, що нейровізуалізаційна шкала Фішера є одним з предикторів прогнозу ранніх наслідків у пацієнтів після САК на рівні з клінічними шкалами.

GlasgowComaScale, Hunt-HeesScale, WFNS. Положення, сформульовані в дисертації з впливу клінічних та нейровізуалізаційних критеріїв на наслідки після САК чітко аргументовані та базуються на численних клінічних прикладах, що представлені в роботі і свідчить про високий професійний рівень дисертанта. Дуже детально проведений аналіз впливу ускладнень субарахноїдального крововиливу на ранні наслідки. Розглянутий вплив таких ускладнень як вазоспазм, внутрішньошлуночковий крововилив, внутрішньомозкова гематома, повторний розрив аневризми, оклюзійна гідроцефалія на ранні наслідки перенесеного САК. Всі ці варіанти продемонстровані на індивідуальних прикладах. Дуже детально проведений аналіз причин (у 16 хворих) смерті. Летальність обумовлена в 62,5% повторним розривом аневризми, 19,3%-вазоспазмом, 22%-гідроцефалією, 14,74% - внутрішньошлуночковим крововиливом, 21,72% - внутрішньомозковою гематомою. На основі цих даних, зроблений важливий висновок, що повторний крововилив, внаслідок розриву аневризми є найбільш несприятливим фактором щодо прогнозу у пацієнтів з САК, у порівнянні з іншими ускладненнями. Проведено аналіз частоти ускладнень САК у 3 досліджуваних групах та їх вплив на показники ранніх наслідків за GOS. Встановлено, що субарахноїдально-паренхіматозний крововилив (FisherIV) є несприятливим чинником раннього прогнозу для таких хворих. Дисертант, провівши детальний аналіз всіх клінічних варіантів САК, відмічає, що найбільший вплив на ранні наслідки у хворих на САК, мають церебральний вазоспазм та повторний розрив аневризми, дещо менший оклюзійна гідроцефалія та паренхіматозний крововилив. В роботі представлені і унікальні випадки. У хворого були 4 клінічні розриви мішководної аневризми з проривом крові в шлуночкову систему. Прогноз був вкрай негативний. Проте, хвора повернулася до активного соціального функціонування без будь-якого неврологічного дефіциту, що свідчить про високий рівень проведеної терапії у цієї хворої.

Важким обтяжуючим фактором САК є епілептичний напад. В роботі, епілептичний напад розглядається як предиктор несприятливого наслідку після САК. На великому фактичному клінічному спостереженні дисертантом було показано, що в групі хворих, які померли, в 3 рази частіше виникають епілептичні напади, чим в загальній групі (35,7% і 10,2%). Таким чином, епілептичний напад в гострий період САК був одним із несприятливих факторів перебігу захворювання. Для

ілюстрації цього положення приведено декілька клінічних прикладів. Дисертант впевнено заперечує зазначене Choi K.S. (2009), DeMarchis (2016), Dennis I. (2018), що епілептичні напади не впливають на загальний прогноз для пацієнтів з САК. Підкреслюється необхідність призначення антиконвульсантів пацієнтам з САК. Запропоновано та запатентовано лікування епінападу при САК (Левітірацетам в дозі 2000-3000 мг на добу). В роботі приведені важливі лонгітудинальні спостереження і наданий аналіз розвитку епілепсії у віддалений період САК і встановлено, що у 7,9% хворих виникає епілепсія. Це дуже важливо, так як до теперішнього часу питання розвитку симптоматичної епілепсії у віддаленому періоді САК недостатньо вивчене.

Розділ 4. Якість життя пацієнтів в ранньому та віддаленому періоді субарахноїдального кровивливу.

В комплексі оцінки стану хворих наряду з анамнезом, об'єктивними неврологічними даними, результатами об'єктивних сучасних методів обстеження є надзвичайно суб'єктивним. Важливим є поняття «якості життя», яке включає характеристику фізичного, психологічного та соціального функціонування хворих на підставі суб'єктивного сприйняття. В роботі було проведено дослідження якості життя хворих у віддаленому періоді САК та вивчення впливу фізичних та психо-емоційних симптомів і змін особистості на цей показник середня тривалість періоду після САК становила 3 роки (середній вік 51,2 роки). Якість життя оцінювалася за опитувальником SF-36 і шкалою Бартела. Проводився аналіз неврологічного дефіциту, наявності ускладнень, локалізації аневризми і за шкалою (Glasgow Outcome Scale) при виписці. 2/3 обстеженої групи хворих мали добре відновлення (GOS – 5), тобто були абсолютно незалежними від допомоги рідних. 12% хворих мали важку інвалідність. Віддалені наслідки за даними шкали Бартела виявилися достатньо добрими та складали в середньому 78,3 бали. В групі хворих з GOS – 5 віддалені наслідки за шкалою Бартел становили 94,8 балів. Слід зазначити, що в роботі представлені показники якості життя у віддалений період САК у хворих з різними ранніми наслідками (GOS – 5, GOS < 5). В роботі чітко показано, що клінічні характеристики САК або дані GOS при виписці зі стаціонару є предикторами якісного життя хворих в подальшому.

Розділ 5. «шкала комбінованої оцінки пацієнта» як метод прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу. Застосування в теперішній час шкал оцінки стану хворих з САК, таких як шкала ком Глазго, Hunt-Hees, WFNS не завжди є достатньо точними.

Дисертантом на основі клінічного аналізу використання шкали комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП), шкал Hunt-HeesScale, WFNS, а також врахування наявності/відсутності судом в гострий період САК, розроблений інформативний восьмибальний спосіб прогнозування перебігу САК. Проведений аналіз 127 випадків САК з застосуванням цього способу і приведені індивідуальні клінічні випадки. Запропонована шкала комбінованої оцінки пацієнта дозволяє більш чітко прогнозувати перебіг САК, що збільшує настороженість медичного персоналу щодо конкретного хворого і сприяє кращим наслідкам. Використання розробленої та запропонованої шкали комбінованої оцінки хворих на САК (ШКОП) сприяє вчасній корекції тактики лікування та попередити повторний розрив аневризми до проведення хірургічного лікування.

В роботі дисертанта представлені 9 висновків. Висновки є чіткими, логічними і об'єктивними і базуються на отриманих даних. Автореферат за змістом повністю відповідає основним положенням дисертації і написані класичною українською мовою.

В огляді літератури проведений аналіз епідеміології САК в Європі, США. В той же час, не обговорюється поширення САК в Україні, в окремих регіонах. В роботі впевнено показана прогностична роль епілептичного напад в дебюті і несприятливих наслідків для пацієнтів з САК. В той же час, не використовується для аналізу епілептичного нападу інформативний метод запису електроенцефалографії. Аналіз біоелектричної активності головного мозку дозволив би представити деякі механізми епілептичного нападу при САК. В плані наукової дискусії бажано отримати відповіді на такі питання.

Зауваження і запитання.

В роботі представлений широкий віковий діапазон хворих (від 12 до 78 років). Чи відзначались Вами вікові особливості клінічного перебігу і прогнозу наслідків САК?

Зауваження не знижують загального позитивного враження від дисертаційного дослідження, наукової новизни на науково-практичного значення результатів дослідження.

Висновок.

Дисертаційна робота Цьоми Євгенії Іванівни «Клініко-діагностичні критерії прогнозування виходу та віддалених наслідків нетравматичного субарахноїдального крововиливу», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби, є завершеним самостійним науковим дослідженням, де представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання. Розроблення клініко-діагностичних критеріїв прогнозування ранніх та відділених наслідків нетравматичного субарахноїдального крововиливу. Робота має багатовекторне направлення: виявлення деяких факторів, які визначають перебіг та ускладнення САК, визначення пре дикторів несприятливого прогнозу і розроблений метод прогнозування наслідків після САК і алгоритму лікування хворих. Виконана дисертаційна робота Цьома Є.І, за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам, які висуваються до кандидатських дисертацій, а саме: п.9, 11 «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старший науковий співробітник», а її автор Цьоми Євгенії Іванівни заслуговує на присудження науково ступеня кандидата медичних наук за спеціальність 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент,

д.мед.н., заслужений діяч науки і техніки

провідний науковий співробітник

відділу судинної патології головного мозку

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМНУ»

Кузнецов В.В.

