

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора В.А. Гриб на дисертацію
Цьоми Євгенії Іванівни «Клініко-діагностичні критерії
прогнозування раннього виходу та віддалених наслідків
нетравматичного субарахноїдального крововиливу»
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.**

Дисертація Цьоми Є.І. присвячена актуальній проблемі неврології – оптимізації прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу (САК) внаслідок розриву мішководної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку шляхом виявлення клінічних та діагностичних факторів, що впливають на перебіг захворювання, що базується на комплексному клініко-параклінічному дослідженні.

Актуальність теми зумовлена високою смертністю та інвалідизацією внаслідок розриву аневризми судин головного мозку. Так, згідно з епідеміологічними розрахунками, в Україні щороку відбувається до 5 тисяч САК аневризматичного генезу, що значно перевищує показники у більшості країн Європи. Щороку САК є причиною смерті і/або інвалідності 18,000 осіб в Північній Америці.

Фактори, що впливають на вихід після геморагічного інсульту, САК, - основа наукової роботи. Адже багато пацієнтів, що вижили в гострому періоді САК, у подальшому мають знижену якість життя, що пов'язано в основному з незадовільним станом здоров'я. Навіть у віддаленому періоді захворювання, після проведеного ефективного лікування вони вказують на когнітивні та емоційні проблеми, погіршення працездатності, зміну особистості. Пошук прогностичних чинників, які впливають на перебіг САК, дозволить покращити надання допомоги таким пацієнтам, створить можливість ідентифікувати групи пацієнтів для раннього чи відстроченого оперативного втручання (кліпування аневризми) або ендovasкулярного її закриття й окреслило

основний напрямок дисертаційної роботи.

Дослідження виконане дисертантом в межах планових комплексних наукових робіт ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (№ 0116U005251) «Наукове обґрунтування моніторингу чинників, які впливають на здоров'я населення Закарпатської області та формування сучасного менеджменту в системі охорони здоров'я» (2016-2020).

Дисертація побудована за загальноприйнятим у медицині принципом: вступ, огляд літератури, розділ матеріалу та методів дослідження, три розділи з викладенням власних досліджень (аналіз та узагальнення результатів дослідження виконане в структурі кожного розділу), висновки, практичні рекомендації. Дисертація викладена на 155 сторінках, ілюстрована 26 таблицями та 36 рисунками. Список використаної літератури містить 169 джерел, з яких кирилицею – 14, латиницею – 155; переважна кількість джерел опублікована в останні 5 років.

У ВСТУПІ відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації. **Мета роботи:** оптимізація прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву мішкоподібної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку шляхом виявлення клінічних та діагностичних факторів, що впливають на перебіг, що базується на комплексному клініко-параклінічному дослідженні.

Завдання дослідження відповідають цій меті. **Об'єктом** дослідження є спонтанний субарахноїдальний крововилив унаслідок розриву артеріальної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку. **Предмет дослідження:** клінічні та нейровізуалізаційні показники у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом, ранній вихід пацієнтів із САК, якість життя пацієнта у віддаленому періоді захворювання. **Методи дослідження** включають клініко-анамнестичний, психоневрологічний, нейровізуалізаційний та математико-статистичний контент методик; до яких відносяться зокрема дослідження особливостей дебюту хвороби, перших клінічних симптомів,

перебігу захворювання, наявність/відсутність ускладнень, супутні захворювання, оцінка за уніфікованими шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS, Fisher scale); оцінка неврологічного та психічного статусу пацієнта в ранньому та віддаленому періоді САК; магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ), КТ-ангіографія, селективна церебральна ангіографія, а також статистичні методи.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автором було вперше досліджено мультимодальний вплив різних чинників на вихід пацієнта після САК. Було підтверджено, що найбільший вплив на ранній вихід пацієнта чинить розвиток симптомного церебрального вазоспазму та повторний розрив аневризми.

Уперше визначено, що нейровізуалізаційна шкала Fisher на рівні з іншими клінічними шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS) може бути високочутливим методом прогнозування раннього виходу пацієнтів після САК.

Уперше встановлено, що рівень сироваткової глюкози $> 7,0$ ммоль/л та лейкоцитоз $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$ є предикторами незадовільного прогнозу САК.

А також уперше встановлено, що епілептичний напад у дебюті захворювання є предиктором незадовільного виходу після САК.

Отримали подальший розвиток дослідження, спрямовані на оцінку якості життя пацієнтів після САК у віддаленому періоді за допомогою шкали SF36. А крім фізичного здоров'я, також виявлено виражений вплив психоемоційних чинників на якість життя.

Розроблено та запатентовано шкалу прогнозування виходу після САК (шкала комбінованої оцінки пацієнта – ШКОП), яка поєднує класичні шкали з урахуванням наявності/відсутності епілептичного нападу в дебюті захворювання.

Робота має безсумнівне **практичне значення**, а саме: запропоновано використання ШКОП як ефективного інструменту для оцінки прогнозу перебігу САК у неврології та нейрохірургії, що сприятиме вчасній корекції

тактики лікування та попередженню повторного розриву аневризми до проведення хірургічного лікування.

Уперше запропоновано та запатентовано лікування гострого симптоматичного епінападу в дебюті САК у вигляді призначення таблетованої форми леветирацетаму в дозі 2000–3000 мг на добу, уникаючи періоду титрації, для попередження повторного епінападу і повторного розриву аневризми.

Результати дисертаційного дослідження **впроваджено в практику** обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології м. Ужгорода, Ужгородської міської клінічної лікарні, Хустської районної лікарні, КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова».

Результати наукових досліджень автора відображені у 10 публікаціях, а саме: 5 статей у вітчизняних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з яких 1 одноосібна), 1 стаття в іноземному виданні, 2 тези конференцій, 2 патенти.

Зауваження щодо змісту дисертації. «РОЗДІЛ 1. - літературиний огляд за темою дисертації викладено на 26 стор. У ньому відображено сучасні погляди на 1) Епідеміологічні та клініко-патофізіологічні особливості перебігу субарахноїдального крововиливу; 2) Сучасні клініко-неврологічні та діагностичні методи встановлення діагнозу субарахноїдального крововиливу; 3) Клінічні шкали та прогнозування виходу після субарахноїдального крововиливу; 4) Ускладнення субарахноїдального крововиливу як предиктори прогнозування виходу пацієнтів; 5) Епілептичні напади в дебюті субарахноїдального крововиливу як найменш вивчений фактор прогнозу.

Після аналізу літературних джерел за темою автор приходить до висновку, що недостатньо вивченим є вплив ускладнень САК, таких як гідроцефалія, вазоспазм, вторинна ішемія, повторний крововилив на вихід після захворювання. Дисертанка зазначає, що не тільки перелічені фактори, але й вплив судом на перебіг та вихід пацієнта після САК є найбільш дискутабельним і найменш вивченим питанням, що потребує подальших

великих багатоцентрових досліджень. І що досить важливо – відсутні рекомендації щодо тактики лікування епіпаду у пацієнтів з САК.

З'ясовано потребу у розробці методу прогнозування раннього виходу після САК та алгоритму лікування таких пацієнтів, а також у дослідженні якості життя пацієнтів у віддаленому періоді САК та факторів, які впливають на цей показник.

В РОЗДІЛІ 2 «Матеріал та методи дослідження» подано загальну характеристику роботи. Відповідно до поставлених завдань у проспективному спостережному дослідженні взяли участь 127 хворих з артеріальними аневризмами переднього півкільця артеріального кола головного мозку та встановленим діагнозом субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву мішководної аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку різного ступеня важкості, що перебували на лікуванні в обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м.Ужгород за період з січня 2013 по грудень 2016 рр. 115 пацієнтам було проведено оперативне лікування – кліпування мішководної аневризми, 1 пацієнт помер після проведеного кліпування, а у 13 випадках захворювання закінчилось летально до проведення хірургічного втручання.

Критеріями невиключення в дослідження були доброякісний перимезенцефальний САК, виявлений на КТ та САК внаслідок розриву аневризми заднього півкільця артеріального кола головного мозку.

В роботі використано наступні методи дослідження: клінічні та анамнестичні дані, в тому числі оцінка за уніфікованими шкалами (Hunt-Hess Scale, WFNS, GCS, Fisher scale); Оцінка раннього виходу пацієнта (при виписці зі стаціонару) проводилась за уніфікованою шкалою Glasgow Outcome Scale. Віддалений вихід оцінювався за шкалою Бартел та SF36 (шкалою якості життя). Окремо оцінювались дані магнітно-резонансної томографії (МРТ), комп'ютерної томографії (КТ), КТ-ангіографії (КТА), церебральної субтракційної ангіографії (ЦСА) - для вивчення характеру та локалізації аневризми головного мозку, важкості крововиливу.

Досліджувані пацієнти були рандомізовані за Glasgow Outcome Scale: група 1 – GOS 1 (смерть), група 2 – GOS 2-3 (глибока інвалідизація/вегетативний стан), група 3 – GOS 4-5 (помірна інвалідизація/задовільне відновлення). Слід зазначити, що загалом задовільний ранній вихід спостерігався у 70% пацієнтів, важка інвалідизація при виписці зі стаціонару – у 18.9%, а летальність складала 11%. Проведено статистичний аналіз впливу клінічних, демографічних, нейровізуалізаційних показників на вихід після САК в кожній групі окремо та порівнювалася достовірність різниці між ними.

В РОЗДІЛІ 3 дисертантка аналізує вплив демографічних, функціонально-діагностичних та лабораторних показників на вихід пацієнта після перенесеного САК. Поводить визначення впливу рівня свідомості та вираженості неврологічного дефіциту (за шкалами GCS, WFNS, Hunt-Hess та Fisher) на вихід після інсульту. Крім того, увага була приділена і ускладненням САК на ранній вихід пацієнта.

Не виявили чіткої залежності раннього виходу пацієнта після САК від статі ($r = 0,12$; $p = 0,91$), від віку ($r = 0,11$; $p = 0,21$), не виявлено впливу наявності кількох аневризм ($r = 0,12$; $p = 0,22$), немає взаємозв'язку між наявністю артеріальної гіпертензії у пацієнта та раннім виходом за GOS ($r = 0,12$; $p = 0,38$), залежності розвитку вазоспазму від лейкоцитозу при порівнянні пацієнтів різних груп ($r = 0,12$; $p = 0,57$).

Проте гіперглікемія $> 7,0$ ммоль/л чітко асоціювалася з гіршим виходом за GOS ($r = 0,40$; $p < 0,001$). Отримані дані свідчать про те, що гіперглікемія при поступленні в стаціонар достовірно підвищує ймовірність несприятливого виходу, хоча стосовно цього твердження є суперечливі дані в науковій літературі: деякі науковці рекомендують не коригувати незначну гіперглікемію, вважаючи, що нормальний сироватковий рівень глюкози є недостатнім для забезпечення підвищеної її потреби в головному мозку у пацієнтів з САК, інші – що гіперглікемія є незалежним предиктором гіршого виходу. Тобто, на думку автора, гіперглікемія однозначно потребує корекції.

Отримано достовірну різницю між досліджуваними групами відносно лейкоцитозу без гарячки та виходом після захворювання ($r = 0,35$; $p = 0,01$), оскільки лейкоцитоз може опосередковано впливати на розвиток деяких ускладнень САК. На думку автора, лейкоцитоз при САК є асептичного характеру і не пов'язаний з бактеріальними ускладненнями, тому не потребує антибіотикотерапії. Нижчий рівень свідомості асоціювались з високою летальністю ($r = 0,60$; $p < 0,001$). Встановлено зв'язок між показниками шкали Fisher та раннім виходом за GOS ($r = 0,30$; $p < 0,001$) на момент виписки, хоча вираженість крововиливу на КТ, оцінена за шкалою Fisher при поступленні в стаціонар, не завжди корелювала з важкістю стану пацієнта. Це дає змогу вважати, що нейровізуалізаційна шкала Fisher може бути одним з методів прогнозу раннього виходу пацієнтів після САК.

Найбільший вплив на ранній вихід пацієнта з високим ступенем достовірності мають розвиток симптомного церебрального вазоспазму ($r = 0,40$; $p < 0,001$) та повторний розрив аневризми, дещо менший – оклюзійна гідроцефалія, що потребує корекції шляхом відкритого дренування порожнин бокових шлуночків, та паренхіматозний крововилив. Дещо неочікуваним є дані щодо відсутності впливу наявності крові в порожнинах шлуночків на ініційній комп'ютерній томографії на вихід після САК.

Для наочності викладеного автор навела клінічні випадки з детальною характеристикою досліджуваних параметрів.

Епілептичному нападу в дебюті захворювання присвячено цілий підрозділ; він спостерігався в (10,2%) випадків у загальній когорті пацієнтів. А в групі померлих (група 1) пацієнтів цей показник складав 35,7%, що, як зазначає автор, призводило до повторного розриву аневризми. Дисертантом доведено, що ефективним є використання леветірацетаму в дозі 2 – 3 г без періоду титрування після нападу в дебюті САК, коли було проведено порівняння стану пацієнтів за шкалою GOS та летальності при призначенні карбамазепіну (в групі терапії карбамазепіном складала 38,5%, а при застосуванні леветірацетаму – 5,9% ($r = 0,46$; $p = 0,001$)).

У РОЗДІЛІ 4 представлена інформація про найголовніший критерій всіх досліджень, мету лікування любого захворювання – якість життя пацієнтів. Так і автор стверджує, що проведення тестування пацієнтів з САК за шкалою якості життя як в ранньому, так і у віддаленому періоді повинно братися за стандарт в спеціалізованих центрах, а діагностовані відхилення, зокрема психо-емоційні розлади вчасно коригуватися за допомогою реабілітаційних, психотерапевтичних, а при потребі і медикаментозних заходів.

В 5 РОЗДІЛІ дисертантка представляє спосіб визначення клінічного прогнозування САК, що було розроблено на основі власних спостережень - це шкала комбінованої оцінки пацієнта (ШКОП), яка містить в собі адаптовані показники шкали коми Глазго, шкал WFNS та Hunt-Hess, а також враховує наявність/відсутність судом в гострий період САК, що на думку автора дослідження є одним із несприятливих факторів щодо перебігу захворювання. Серед пацієнтів із оцінкою 0-2 бали за ШКОП летальність становила 3%, тоді як у пацієнтів із оцінкою 7-8 балів за ШКОП – 100%. В розділі представлено клінічні випадки, які чудово продемонстрували валідність і доцільність використання розробленої шкали

В дисертації немає розділу «Узагальнення результатів та їх обговорення», оскільки, як вже зазначалося, в кожному з розділів представлено стислий аналіз одержаних результатів, їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних та іноземних праць за темою.

ВИСНОВКИ. В дисертації наведено теоретичне узагальнення дослідження впливу низки клінічних та нейровізуалізаційних чинників, які можуть бути предикторами виходу після спонтанного субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку.

У 7 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Зауважень до висновків немає.

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

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 дисертантки на декілька запитань. Дисертація Цьоми Є.І. в цілому містить відповіді на них, проте нам здається доцільним підвести певний підсумок.

1. Вами доведено, що підвищений артеріальний тиск не впливає на ранній вихід після САК і є виключно компенсаторним механізмом захисту мозкового кровообігу від вазоспазму та настання вторинної ішемії тканин головного мозку. Чи брали Ви до уваги артеріальну гіпертензію, як захворювання в анамнезі? Чи був зв'язок з її тривалістю, що передувало САК?

2. Чому в шкалу комбінованої оцінки пацієнта не увійшли показники рівня глікемії в дебюті САК, адже цей параметр за даними дослідження також є одним із несприятливих факторів щодо перебігу захворювання?

3. У Вас є описаний клінічний випадок, де хвора з вазоспазмом після субарахноїдально-паренхіматозним крововиливом з проривом в шлуночки прооперована (кліпування аневризми), і через добу швидкість мозкового кровотоку зменшилась практично до норми. Чи може цей факт означати, що у виникненні вазоспазму задіяно декілька механізмів, крім ефекту метаболітів крові?

Висновок. Дисертація Цьоми Є.І. відповідає зазначеній спеціальності 14.01.15 – «Нервові хвороби» і профілю спеціалізованої вченої ради К 61.051.09. Дисертація Цьоми Є.І. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що забезпечують розв'язання значної прикладної проблеми неврології – оптимізація прогнозування виходу пацієнтів після грізного судинного захворювання головного мозку - субарахноїдального крововиливу

внаслідок розриву мішкоподібної аневризми переднього півкільця артеріального кола на основі клінічних та діагностичних факторів, що впливають на перебіг, базуючись на комплексному клініко-параклінічному дослідженні.

Дисертаційна робота Цьоми Є.І. «Клініко-діагностичні критерії прогнозування раннього виходу та віддалених наслідків нетравматичного субарахноїдального крововиливу» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби відповідає усім вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою №567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 та профілю спеціалізованої вченої ради К 61.051.09, а її автор Євгенія Іванівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Завідувачка кафедри неврології
та нейрохірургії ІФНМУ,
д.мед.н, професор



Гриб В.А.

