

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
доктора медичних наук, професора Гриб В.А.
на дисертаційну роботу Боровик Олесі
«Гострий симптоматичний епілептичний напад в клініці
геморагічного інсульту»
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми та зв'язок з науковими програмами

Дисертація Боровик Олесі присвячена актуальній проблемі неврології – оптимізації діагностики, прогнозування та лікування хворих з епілептичними нападами при геморагічних інсультах.

Актуальність вивчення перебігу одного з видів інсульту, зокрема геморагічного зумовлене його поширеністю в Україні (співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних в нашій країні складає від 4:1 до 3:1, тоді як у розвинутих країнах світу - від 7:1 до 4:1) та високим рівнем летальності, яка впродовж 30 днів після геморагічного інсульту складає 30 - 55%, внаслідок наступних факторів: оклюзійна гідроцефалія, набряк мозку, дислокаційний синдром, перебіг яких може погіршувати поява епілептичних нападів у гострому періоді мозкової катастрофи. Відомо, що в перші дні після виникнення геморагічного інсульту у 5-14% хворих розвиваються гострий симптоматичний епілептичний напад (ГСЕН), при наявності якого ризик розвитку постінсультної епілепсії збільшується у 8 разів; у перші 24 години після САК - у 20%. Для уникнення епінападів в гострий період інсульту виникає потреба встановлення критеріїв призначення медикаментозної профілактики ГСЕН, питання чого є досі відкритим внаслідок відсутності чітких рекомендацій, незважаючи на те, що протоколи стосовно лікування симптоматичної епілепсії, яка розвинулася після внутрішньомозкового чи субарахноїдального крововиливу (САК), існують вже давно.

І саме це завдання лягли в основу дисертаційної роботи та окреслило мету дослідження пошукача.

Дисертаційна робота виконана в рамках планової комплексної науково-дослідної роботи ДВНЗ «Ужгородський національний Університет» за номером державної реєстрації №0116U005251 “Наукове моделювання та прогнозування розвитку ускладнень спонтанного субарахноїдального крововиливу” (2016-2020 р.). Дисертант є виконавцем фрагменту науково-дослідної роботи.

Текст дисертації є рукописом, викладений на 157 сторінках, з яких 122 сторінки основного тексту. Дисертація побудована за прийнятими вимогами (наказ МОН №40 від 12.01.2017), складається з анотацій двома мовами (українська та англійська), далі - вступу, літературного огляду, розділу матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів з викладенням власних досліджень з підведенням певних підсумків, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, а також висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 44 таблицями і 32 рисунками.

У ВСТУПІ відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.

Мета дослідження – оптимізація діагностики та прогнозування епілептичних нападів у хворих з геморагічним інсультом; покращення стратегії лікування та профілактики розвитку післяінсультної епілепсії шляхом вивчення впливу ГСЕН на клінічний перебіг геморагічного інсульту.

Завдання дослідження відповідають цій меті. **Об’єктом** дисертації є гострі симптоматичні епілептичні напади при геморагічному інсульті.

Предмет дослідження: частота і предиктори виникнення, клінічне значення ГСЕН та його вплив на перебіг захворювання та функціональний вихід хворих з геморагічним інсультом.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний, психоневрологічний, інструментальний, електрофізіологічний, статистичний методи.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автором вперше проведено детальний аналіз частоти розвитку ГСЕН при геморагічних інсультах та визначення предикторів їх розвитку. Доведено, що наявність епілептичних нападів у гострому періоді геморагічного інсульту значно збільшують ризик летального виходу. Визначено вплив ГСЕН на перебіг обох типів геморагічного інсульту, зокрема внутрішньомозкового та САК.

Встановлено зв'язок між важкістю внутрішньомозкового крововиливу за шкалою NIHSS та ймовірністю розвитку епілептичних нападів шляхом проведення кореляційного аналізу у гострому та віддаленому періодах захворювання: в гострому періоді напади зазвичай виникають у хворих із дуже тяжким ступенем інсульту за шкалою NIHSS, а у віддаленому – з тяжким інсультом.

Поглиблено знання про вплив епінападів на летальність та інвалідизацію хворих після САК. З'ясовано, що наявність у хворих епілептичних нападів у гострому періоді захворювання пов'язане з вищим ризиком летального завершення хвороби та незначним ризиком розвитку важкої інвалідизації.

При аналізі перебігу САК враховано наявність епілептичних нападів, що у поєднанні з оцінкою за стандартизованими шкалами дає можливість прогнозувати перебіг даного захворювання, а також оптимізувати тактику ведення хворих.

Робота має безсумнівне **практичне значення**, яке полягає в можливості прогнозувати перебіг геморагічних інсультів з урахуванням наявності епілептичних нападів у гострому періоді, а також розвиток епілептичних нападів у віддаленому періоді після інсульту. Автором апробовано та введено в практику шкалу прогнозування субарахноїдального крововиливу (ШПСК), яка враховує стандартні шкали оцінки клінічного стану хворого та наявність епілептичних нападів в гострому періоді геморагічного інсульту.

Використання запропонованої шкали дозволяє прогнозувати перебіг САК, що в подальшому впливатиме на тактику лікування хворих з ГСЕН у дебюті САК.

Розроблено методику профілактики повторних епілептичних нападів у гострому періоді САК, яка може бути використано фахівцями у клінічній практиці.

Результати досліджень впроваджено в лікувальний та діагностичний процеси нейрохірургічного відділення №1 КНП “Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології” ЗОР (м. Ужгород); в роботу нейрохірургічного відділення №2 КНП “Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології” ЗОР (м. Ужгород); в роботу відділення цереброваскулярної патології №2 КНП “Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології” ЗОР (м. Ужгород) (акт впровадження від 05 травня 2020 року); в роботу неврологічного відділення КНП “Рахівська центральна районна лікарня”; в роботу денного стаціонару ЦПМСД №2 м. Маріуполь, а також в навчальний процес на медичному факультеті при викладанні предмета нервові хвороби на кафедрі неврології, нейрохірургії та психіатрії та в процесі навчання студентів на кафедрі нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтизіатрії факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, аналітичний огляд сучасної літератури з обраної теми, сформульовано мету, завдання дослідження, розроблено алгоритм прогнозування перебігу епілептичних нападів. Автором особисто здійснено науковий аналіз, інтерпретацію та статистичну обробку отриманих результатів, на основі чого сформульовані та обґрунтовані висновки дослідження. Автором розроблено практичні рекомендації та прийнято участь у підготовці відповідних патентів. Наведені у рукописі ідеї та дані є інтелектуальними здобутками та напрацюваннями автора.

Результати наукових досліджень автора відображені у 12 наукових працях: 5 статей у фахових виданнях, 2 з яких - у закордонному виданні, включеному у міжнародну наукометричну базу даних Scopus, 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях та 2 патенти на корисну модель.

Зауваження щодо змісту дисертації.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, викладений на 22 сторінках, містить аналіз сучасної проблематики геморагічного інсульту за наступними основними напрямками: 1) загальні відомості; 2) епідеміологія геморагічного інсульту в Україні та світі; 3) ускладнення геморагічного інсульту; 4) методи лікування гострого симптоматичного епілептичного нападу при геморагічному інсульті. Огляд написано ґрунтовно, цікаво, із залученням великої кількості сучасних наукових джерел. Їх аналіз використано для обґрунтування обраного напрямку та методів дослідження.

В «РОЗДІЛІ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» подано дизайн дослідження, який реалізовано впродовж 12 років (2006-2018рр). Включено 436 хворих з геморагічним інсультом, серед яких 190 - із внутрішньомозковим крововиливом (група 1) та 246 із спонтанним САК аневризматичного генезу (група 2), які лікувалися в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м. Ужгорода за умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології та локалізацією крововиливу над мозковим наметом, це був первинний крововилив, причому гострий період. Частота розвитку гострого симптоматичного нападу при внутрішньомозковому крововиливі складала 7,9%. Проводилося порівняння групи хворих без епілептичних нападів у гострий період внутрішньомозкового крововиливу (група 1А) та групи осіб з епілептичними нападами (група 1Б). Порівнюючи групи за певними критеріями, здійснювався пошук можливих предикторів розвитку епілептичних нападів у гострий період внутрішньомозкового крововиливу.

Далі відбувся пошук можливих предикторів розвитку епілептичних нападів у віддалений період після внутрішньомозкового крововиливу; в

дослідження увійшло 126 хворих, яких рандомізовано на групу 1В - група хворих без епілептичних нападів та група 1С - з епілептичними нападами у віддалений період (14 (11,1%) пацієнтів).

Таким же розподілом скористалися серед хворих з САК з оцінкою за шкалами Fisher scale, WFNS, Hunt-Hess, GCS. 32 (13%) хворих із 246 мали епілептичні напади в гострий період субарахноїдального крововиливу, 10 (5,9%) – у віддалений період після САК.

Всі пацієнти оцінювалися через 3 місяці та 1 рік після інсульту.

Використані методики дослідження презентовані досить компактно, дані посилання, оскільки їх детальний опис представлено в огляді літератури.

Слід підкреслити детальну характеристику статистичних методів дослідження. Статистичний аналіз матеріалів, зведення результатів та узагальнення висновків виконані загальновизнаним методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин (мода, медіана, середнє арифметичне) і середньої похибки (М) з оцінюванням достовірних значень за t-критерієм Стюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона. Для врахування взаємного та комбінованого впливу факторів ризику щодо епілептичних нападів проводили статистичне моделювання методом логістичної регресії, а розробку моделей для прогнозування розвитку епілептичних нападів після внутрішньомозкового та САК здійснювали шляхом побудови класифікаційного дерева рішень за алгоритмом CART із використанням додаткової програмної бібліотеки gpart версії 4.1-15.

В «РОЗДІЛІ 3. ЕПІЛЕПТИЧНІ НАПАДИ У ГОСТРОМУ ТА ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДАХ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ» представлено пошук факторів, які асоціюються з розвитком епілептичних нападів при даному типі інсульту. Порівнювали досліджувані групи (група пацієнтів з епінападами у гострий період та група осіб без них) за статтю, віком, локалізацією крововиливу з урахування ураженої частки головного мозку, розміром гематоми, за важкістю стану

хворих на момент поступлення за шкалою ком Глазго, шкалою NIHSS, рівнем глюкози, за кількістю фатальних випадків. З метою більш детального вивчення впливу факторів на ймовірність розвитку епілептичних нападів при внутрішньомозковому крововиливі було проведено моделювання методом логістичної регресії, спираючись на дані якого автор робить ряд висновків щодо ГСЕН в гострий період внутрішньомозкового крововиливу, причому кожен з яких детально пояснює. Так, те, що серед хворих з епінападами у гострому періоді внутрішньомозкового крововиливу достовірно рідше ($p < 0,05$) зустрічалися хворі з медіальним геморагічними інсультом та інсультом в потиличній частці, дисертант пояснює потенційно меншою схильністю до епілептогенезу кори потиличної частки, а у випадку медіального геморагічного інсульту - тим, що кров безпосередньо не подразнює кору мозку. Те, що серед хворих з ГСЕН в гострому періоді внутрішньомозкового крововиливу фатальних наслідків було більше ($26,7 \pm 11,8\%$), ніж серед хворих без епілептичних нападів, автор роботи пояснює 3-ма причинами: під час нападів відбувся значний підйом артеріального тиску, що може призвести до повторного геморагічного інсульту; інша причина - післяприступна гіповентиляція, яка може призвести до ацидозу, посилення набряку мозку та пригнічення дихання після внутрішньовенного введення діазепаму. Не знайшла дисертантка пояснення встановленому в дослідженні факту, що хворі з епілептичними нападами мали достовірно нижчий середній рівень глюкози.

Далі в роботі аналізуються фактори, які впливають на розвиток епілептичних нападів у віддаленому періоді після внутрішньомозкового крововиливу, причому автор знову таки порівнює вищезазначені клінічні та демографічні фактори між групами пацієнтів, які мали епінапади, та тими, що їх не мали. Були отримані відмінні дані у гостру фазу інсульту та у відділений період. Автор припускає, що це обумовлено різними патогенетичними шляхами формування епілептогенезу в гострий та віддалений період. Найбільш ймовірно, що в гострий період основною

причиною розвитку нападів є безпосередня компресія мозку внутрішньомозковим крововиливом, а у віддаленому період основу роль відграє подразнення кори мозку продуктами розпаду крові. Цікавим виявився факт, що знижений показник рівня глюкози в крові під час поступлення є негативним прогностичним фактором і пов'язаний із зростанням шансів епілептичних нападів у віддаленому періоді ($OR=0,51$ (95% CI 0,23-0,95), $p=0,030$).

В «РОЗДІЛІ 4. ЕПІЛЕПТИЧНІ НАПАДИ У ГОСТРОМУ ТА ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДАХ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ» автор аналізує фактори виникнення ГСЕН та епілепсії у віддаленому періоді за планом викладення попереднього розділу. Результати проведеного дослідження дозволили зробити висновок, що для хворих з епілептичними нападами в дебюті САК характерний набагато більший ризик фатального наслідку, ніж для тих, хто нападів не мав. Крім того, отримані автором дані дозволили припустити наступний цікавий констатацію факту: якщо в дебюті САК виник епілептичний напад, то хворий або відновиться добре, або захворювання закінчиться фатально. Цілком логічним було очікування появи епілептичних нападів залежно від локалізації аневризми, але в роботі не було виявлено цього зв'язку.

Серед осіб, у яких розвинулася епілепсія у віддаленому періоді після САК, 30% мали ГСЕН. Крім того, ризик епілептичних нападів у віддаленому періоді САК істотно підвищувала віддалена оклюзійна гідроцефалія.

В кінці розділу досить детально подано відмінні ознаки перебігу САК з наявними та відсутніми епінападами.

Розділи 3 і 4, в яких викладені результати пошуку факторів ГСЕН та симптоматичної епілепсії при лобарній інсульт-гематомі та САК насичені цікавими, презентабельними клінічними випадками.

«РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ ПРИ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИХ ТА СУБАРАХНОЇДАЛЬНИХ КРОВОВИЛИВАХ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ» представлений 4

підрозділами: 1-й – прогнозування розвитку епілептичних нападів у гострому та віддаленому періодах внутрішньомозкового крововиливу САК із створенням моделі класифікаційного дерева CART в гострий та віддалений періоди інсульту. Модель прогнозування епілепсії у відділений період характеризується хорошою чутливістю (90,0%) та специфічністю (95,7%). Загальна точність класифікації моделі досягла 95,3%. 2-й підрозділ – прогнозування розвитку епілептичних нападів у гострому та віддаленому періодах САК із створенням моделі класифікаційного дерева CART в гострий та віддалений періоди інсульту, в якості значимих предикторів якої увійшла оцінка хворого за шкалами GOS, Hunt-Hess Scale та WFNS, а також вік хворого та рівень гемоглобіну в крові. Модель характеризується помірною чутливістю (81,3%) та специфічністю (91,7%). Загальна точність класифікації моделі досягла 91,1%. Ідея написання 3-го підрозділу виникла у зв'язку з тим, що для хворих з епілептичними нападами у дебюті САК характерна висока летальність ($40,6 \pm 8,8\%$), а існуючі шкали для прогнозування клінічного перебігу САК не враховують наявності або відсутності епілептичних нападів. Автором було розроблено оціночну шкалу, яка потенційно дозволила би враховувати наявність епілептичних нападів для прогнозу САК – ШПСК, для чого було проведено ретроспективний аналіз групи 246 осіб із САК. З метою демонстрації практичного значення запропонованої шкали наведено презентабельний клінічний випадок.

В 4-му підрозділі описується методика профілактики повторних епілептичних нападів у гострому періоді САК. Автором розроблено алгоритм профілактики повторних судом у хворих з ГСЕН при САК внаслідок розриву аневризми судин головного мозку: хворим рекомендовано призначати леветірацетам (2000-3000 мг/добу) з першої доби від виникнення судом, уникаючи періоду титрації, з паралельним моніторингом біохімічних показників крові та психічного стану хворого. Відміну леветірацетаму здійснюють не раніше, ніж через 7 днів після оперативного втручання.

Цікавим і професійним виявляється пояснення автора кожного отриманого результату.

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів.

Проведені дослідження дозволили на підставі отриманих даних уперше визначено вплив ГСЕН на перебіг внутрішньомозкового та субарахноїдального крововиливів, визначено комплекс факторів, які можуть вважатися маркерами виникнення епілепсії у віддалений період після геморагічного крововиливу; прогнозувати перебіг САК за шкалою прогнозування субарахноїдального крововиливу, яка враховує стандартні шкали оцінки клінічного стану хворого та наявність епілептичних нападів в гострому періоді захворювання, а також відкоригувати тактику ведення хворих з САК з ГСЕН.

ВИСНОВКИ. В основному висновку зазначено, що в дисертаційній роботі наведено визначення впливу ряду факторів на розвиток гострого симптоматичного епілептичного нападу у пацієнтів з геморагічним інсультом, що дає можливість оптимізувати діагностику та прогнозування епілептичних нападів при даному виді інсульту, а також покращити тактику ведення хворих з постінсультною епілепсією.

У решти 6 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Принципових зауважень до висновків немає.

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

Список використаних джерел містить 123 найменування, з яких 21 - кирилицею, 102 - латиницею. Переважна частина джерел - за останні 5 -7 років.

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.

Зауваження щодо дисертаційної роботи: в літературному огляді представлено досить багато таблиць, що містять характеристику шкал, які є загальноприйнятими: можна було би дати тільки посилання на них або перемістити в додатки.

В процесі ознайомлення з дисертацією та авторефератом у нас виникли наступні запитання, хоча частково відповіді представлені в роботі, але хотілося би підведення підсумків:

1. Чи порекомендували би Ви відмінити ПЕП через 5 років після останнього нападу у хворих із епілепсією, які перенесли геморагічний інсульт?
2. Чи потрібно проводити ЕЕГ перед відміною леветірацетами через 7 днів після оперативного втручання у хворих з САК?
3. Чи прийнято в Європейських країнах знімати діагноз «Епілепсія» у пацієнтів, які останні 5 років не мали епілептичних нападів?

Висновок щодо відповідності кандидатської дисертації О. Боровик чинним вимогам. Незважаючи на досить несуттєві зауваження щодо наукової роботи, дисертація Боровик Олесі «Гострий симптоматичний епілептичний напад в клініці геморагічного інсульту» 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 щодо оптимізації діагностики та прогнозування епілептичних нападів у хворих з геморагічним інсультом, зокрема півкульного та субарахноїдального крововиливів; покращення стратегії лікування та профілактики розвитку післяінсультної епілепсії шляхом вивчення впливу ГСЕН на клінічний перебіг геморагічного інсульту.

За актуальністю теми, застосованим комплексом сучасних методів дослідження, обсягом клінічного матеріалу, глибиною його аналізу,

науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і новизною, повнотою їх викладу в опублікованих працях автора – дисертаційна робота Боровик О. «Гострий симптоматичний епілептичний напад в клініці геморагічного інсульту» повністю відповідає усім вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою №567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, а її автор Боровик Олеся заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії

Івано-Франківського національного

медичного університету,

д.мед.наук, професор

В.А. Гриб

