

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Літовченко Т.А. на дисертаційну роботу Боровик Олесі «Гострий
симптоматичний епілептичний напад в клініці геморагічного інсульту»
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.**

Актуальність теми.

Інсульт досі залишається основною причиною довготривалої інвалідизації в розвинених країнах й однією з головних причин смертності у всьому світі. Як в Україні, так і в усьому світі інсульт є другою за частотою причиною смертності та втрати працездатності населення після ішемічної хвороби серця. Кожні 5 хвилин у світі трапляється новий випадок інсульту, а щорічно їхня загальна кількість сягає близько 15 млн. З кожним роком життя ризик інсульту збільшується на 9–10 %, і основну групу пацієнтів складають люди віком старше 65 років.

Близько $\frac{1}{2}$ всіх випадків гострих симптоматичних нападів і до 40% епілепсії у пацієнтів старше 60 років є цереброваскулярні захворювання. Ризик розвитку епілептичних нападів протягом 5 років після першого інсульту складає 11,5% (13,6%). Близько 2% пацієнтів переносять епілептичний напад протягом 1 року, що передувало інсульту, і можна вважати появу епілептичних випадків вперше в осіб похилого віку фактором ризику розвитку інсульту в подальшому. В попередніх дослідженнях встановлено, що визначальними факторами в розвитку епілептичних нападів при гострій цереброваскулярній патології є тип інсульту і його локалізація.

Інтрацеребральні геморагії вдвічі частіше призводять до розвитку епілептичних нападів у порівнянні з ішемічним інсультом і, за даними різних авторів, частота нападів у таких хворих становить від 4% до 15,4%. У більшості випадків напади розвиваються протягом 24 годин після інсульту. Патогенетическими факторами розвитку гострих симптоматичних

епілептичних нападів (ГСЕН) після геморагічного інсульту є: продукти розпаду крові, вихід ексайтотоксического нейротрансмітерів і глобальна гіпоперфузія. Субарахноїдальні крововиливи поєднуються з найбільш високим ризиком розвитку ранніх епілептичних нападів, який становить до 26-35% за даними різних дослідників. Цереброваскулярні захворювання, включаючи інсульт, розглядаються як головна причина епілепсії серед літнього населення, що становить 30–50 % діагностованих нових випадків епілепсії у цій віковій групі.

За останні десятиріччя накопичилися багаточисельні роботи з вивчення клінічних, структурно-морфологічних, біохімічних, нейрофізіологічних та гемодинамічних змін у хворих, що перенесли інсульт, але до цього часу не визначені предиктори розвитку гострих симптоматичних епілептичних нападів у хворих, що перенесли геморагічний інсульт, немає єдиного алгоритму діагностики, лікування і попередження епілептичних нападів у таких хворих. Більшість наявних досліджень орієнтовані на лікування «постінсультної» епілепсії, а питання розвитку, лікування гострих епілептичних нападів та визначення факторів ризику часто залишається поза увагою.

Тому дисертаційна робота Боровик О., яка присвячена оптимізації діагностики, прогнозування та лікування хворих з епілептичними нападами при геморагічних інсультах, а також дослідженню ГСЕН на клінічний перебіг геморагічного інсульту, є актуальним питанням сучасної неврології.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, пропозицій. Дисертація Боровик О. виконана на належному методологічному рівні. Визначення проблеми дослідження, формулювання його мети та завдань впливає з ретельного опрацювання літературних джерел; в роботі детально обговорено доречність всіх методів дослідження, набрано достатній клінічний матеріал, визначено принципи формування груп хворих і обрані сучасні інформативні методики для виконання поставлених

завдань, використано надійні методи статистичної обробки даних. Отримані в процесі роботи матеріали піддано всебічному аналізу. Це забезпечує належний рівень достовірності та обґрунтованості основних положень роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт “Ужгородського національного університету” у рамках планової комплексної НДР: “Наукове моделювання та прогнозування розвитку ускладнень спонтанного субарахноїдального крововиливу” (2016-2020 рр.) за номером державної реєстрації №0116U005251. Автор дисертаційної роботи є співвиконавцем даної теми.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше автором проведено детальний аналіз частоти розвитку ГСЕН при різних видах геморагічних інсультів та визначення предикторів їх розвитку. Показана прогностична значимість ГСЕН і визначено вплив ГСЕН на перебіг різних видів геморагічних інсультів.

Дисертантка визначила кореляційні зв'язки між важкістю внутрішньомозкового крововиливу за шкалою NIHSS та ймовірністю розвитку епілептичних нападів у гострому та віддаленому періодах захворювання. Також в роботі наведено нові дані щодо впливу епілептичних нападів на летальність та інвалідизацію хворих при САК.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що дисертантка розробила шкалу прогнозування перебігу субарахноїдального крововиливу, яка дозволяє враховувати наявність епілептичних нападів і приймати адекватні рішення в тактиці ведення хворих, і довела доцільність її використання. Розробила і випробувала методику профілактики повторних епілептичних нападів у гострому періоді субарахноїдального крововиливу і довела її ефективність.

Результати, отримані в дисертаційній роботі, дозволяють прогнозувати перебіг геморагічних інсультів з урахуванням наявності епілептичних нападів у гострому періоді крововиливу, а також розвиток епілептичних нападів у віддаленому періоді.

Впровадження результатів роботи в практику.

Результати дисертаційної роботи, основні положення, висновки та рекомендації достатньою мірою впроваджено в педагогічний процес та у практику неврологічних та нейрохірургічних відділень.

Також основні положення дисертації представлені (апробовані) на: міжнародній науково-практичній конференції “Екзо- та ендоекологічні аспекти здоров’я людини” (2011 р., м. Ужгород); міжнародній науково-практичній конференції “Фітоапітерапія: здобутки і перспективи” (2012 р., м. Ужгород); XI науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів, інтернів, магістрів, аспірантів та молодих вчених “Науковий потенціал молоді - прогрес медицини майбутнього” (2013 р., м. Ужгород); X міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції “Сучасні аспекти збереження здоров’я людини” (2017 р., м. Ужгород); конференції “Школа клінічних нейронаук “Карпатські читання (2019 р., м. Ужгород); XXIII конференції Української протиепілептичної ліги «Актуальні проблеми в умовах патоморфозу епілепсії» (16–18 травня 2019 р., м. Одеса).

Публікації за темою дисертації.

Основні положення дисертації опубліковані в 12 наукових працях: 5 статей у фахових виданнях, 2 з яких у закордонних виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, опубліковано 5 тез доповідей на конференціях та отримано 2 патенти на корисну модель.

Структура і зміст дисертаційної роботи.

Дисертація побудована за класичним планом, викладена українською мовою на 157 сторінках друкованого тексту і включає анотацію на двох мовах, вступ, п’ять розділів, висновки, список використаних джерел,

додатки. Список використаних джерел нараховує 123 найменування (21 вітчизняних та 102 іноземних). Робота ілюстрована 44 таблицями і 32 рисунками.

У **Вступі**, дисертантка обґрунтувала актуальність роботи, висвітлює питання, які залишаються невирішеними наукову новизну, та практичне значення виконаного дослідження, чітко формує мету та 5 завдань дослідження, що поступово логічно ведуть до досягнення поставленої мети, формулює об'єкт і предмет дослідження, наводить дані особистого внеску, апробації та впровадження результатів дослідження, дані висвітлення результатів дослідження в публікаціях, наводить інформацію про апробацію і публікації результатів досліджень.

І розділ «Геморагічний інсульт» послідовно побудований та складається з 4 підрозділів, викладених на 30 сторінках друкованого тексту, включає 6 таблиць, та ілюструє спроможність автора проаналізувати і систематизувати значний об'єм наукових даних.

В цьому розділі автор докладно розкриває сучасний стан проблеми геморагічного інсульту, розглянуто його класифікацію, патогенез, діагностику та клініку. Крім того, проаналізовано епідеміологію геморагічного інсульту в Україні та світі. У цьому ж розділі розглянуто основні причини розвитку ускладнень геморагічного інсульту. Авторка аналізує частоту розвитку епілептичних нападів після інсульту, зупиняє увагу на їх класифікації за часом виникнення, патогенетичні механізми виникнення ранніх і пізніх епілептичних нападів та наводить їх клінічне значення для подальшого перебігу хвороби. Дисертантка аналізує різні підходи до лікування ранніх та пізніх епілептичних нападів при геморагічному інсульті, зупиняється на невирішених питаннях.

Узагальнюючи дані літератури, авторка висвітлює питання, які потребують подальшого вивчення. В цілому літературний огляд демонструє знання дисертанткою вітчизняної та закордонної літератури по проблемі.

II розділ дисертації « Програма, матеріали і методи», за класичною схемою побудови дисертаційних досліджень, містить інформацію, щодо загальної характеристики обстежених хворих і методів дослідження. Цей розділ викладено на 16 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 16 рисунками і 5 таблицями.

У першому підрозділі подається загальна характеристика обстежених хворих. В основу роботи покладені результати комплексного клініко-неврологічного спостереження 436 хворих з геморагічним інсультом, серед яких 190 (Група 1) із внутрішньомозковим крововиливом та 246 (Група 2) із спонтанним САК (рис.1). Авторка чітко сформулювала критерії включення в дослідження такі як, локалізація крововиливу над мозковим наметом, первинний крововилив, гострий період крововиливу, обстежена група статистично відповідає всій популяції хворих з геморагічними інсультами. В 1-й групі проаналізована частота крововиливів різної локалізації в залежності від статі хворих, розміри крововиливу, летальність, що склала 13%, поширеність гострого симптоматичного нападу (7,9%), проведене порівняння групи хворих без епілептичних нападів (група 1А) та з епілептичними нападами в гострому періоді (група 1Б). Всі хворі були оцінені за стандартними шкалами GCS, за шкалою NIHSS. Досліджена ймовірність розвитку епілепсії у віддаленому періоді через 3 місяці та 1 рік після внутрішньомозкового крововиливу, визначені потенційні предиктори розвитку епілепсії після внутрішньомозкового крововиливу.

Дисертантка оцінила віддалені результати лікування у 76.4% хворих групи 1 протягом не менше 12 місяців у кожного хворого. Провела детальне порівняння групи хворих без епілептичних нападів у віддаленому періоді (група 1В) та групи хворих з епілептичними нападами (група 1Г). За результатами дослідження зроблений висновок, що симптоматична епілепсія виникла в 11,1% випадків.

У хворих 2-ї групи (з САК) також зроблений докладний аналіз

контингенту хворих, проаналізовані причини крововиливу, локалізація аневризми, проведена оцінка за шкалами Fisher scale, WFNS, Hunt-Hess, GCS, клінічні результати лікування оцінені за шкалою Glasgow Outcome Scale. Авторка відмітила, що летальність у Групі 2 складала 15%, а 32 хворих із 246 мали епілептичні напади у гострому періоді САК. Проведене порівняння групи хворих без епілептичних нападів у гострому періоді (група 2А) та з епілептичними нападами (група 2Б). Оцінені віддалені результати лікування через 3 місяці та 1 рік після крововиливу в 80.5% випадків і проведене порівняння хворих без епілептичних нападів у віддаленому періоді після САК (група 2В) та групи хворих з епілептичними нападами (група 2Г).

В другому підрозділі наведено обґрунтування необхідності використаних методів дослідження та описано основні методи досліджень: клініко-анамнестичний метод, оцінка неврологічного та психічного статусу пацієнта; оцінка за допомогою клінічних шкал; нейровізуалізаційні методи, електроенцефалографічне дослідження; сучасні і інформативні статистичні методи. Дані цього розділу доводять, що рішення поставлених автором завдань роботи забезпечувалося сучасним і адекватним методичним рівнем.

III розділ «Епілептичні напади у гострому та віддаленому періодах внутрішньомозкового крововиливу» викладено на 18 сторінках машинописного тексту, він складається з 2 підрозділів, ілюстрований 4 рисунками, 9 таблицями. В цьому розділі представлений аналіз факторів, що асоціюються з епілептичними нападами в гострому періоді внутрішньомозкового крововиливу і факторів, які впливають на розвиток епілептичних нападів у віддаленому періоді.

В першому підрозділі дисертантка проводить порівнянні групи 1А та 1Б для визначення факторів, які асоціюються з розвитком епілептичних нападів у гострому періоді внутрішньомозкового крововиливу за різними клініко-інструментальними параметрами.

Встановлено, що в обох групах 1А та 1Б частіше зустрічалися ураження лобної та скроневої частки, причому найчастіше саме скроневої. Авторка доводить, що епілептичні напади в гострому періоді частіше трапляються у хворих з важким латеральним інсультом скроневої, або лобної частки віком 50-60 років, у цих хворих спостерігається достовірно більша летальність, ніж у хворих без нападів у гострому періоді та достовірно частіше це хворі з важкою оцінкою за шкалою NIHSS.

У другому підрозділі авторка визначила потенційні предиктори розвитку епілепсії після внутрішньомозкового крововиливу: вік 51-60 років, більший середній бал за шкалою ШКТГ на момент госпіталізації, проміжний інсульт за шкалою NIHSS, достовірно менший середній рівень глюкози крові і не виявлено відмінності за статтю, локалізацією внутрішньомозкового крововиливу, його розмірам та летальності.

IV розділ «Епілептичні напади у гострому та віддаленому періодах субарахноїдального крововиливу» присвячений дослідженню факторів, що асоціюються з розвитком епілептичних нападів у гострому та віддаленому періодах субарахноїдального крововиливу, викладений на 21 сторінці, ілюстрований 6 рисунками і 20 таблицями.

В першому підрозділі авторка показала, що епілептичні напади в дебюті САК достовірно частіше зустрічаються у чоловіків віком 31-40 років з достовірними відмінностями при оцінці за шкалами. Характерна достовірно більша летальність і достовірно менша кількість хворих з відсутністю неврологічного дефіциту на момент виписки. З іншого боку, для цієї групи характерна низька кількість хворих з важкою інвалідністю при виписці зі стаціонару. Виявлено, що необхідність дренування чи шунтування хворого є незалежним предиктором виникнення у гострому періоді епілептичного нападу.

У другому підрозділі проведений порівняльний аналіз хворих з і без епілептичних нападів у віддаленому періоді після САК і зроблено висновки,

що для хворих з епілептичними нападами у віддаленому періоді САК характерний достовірно менший середній вік хворих (20-30 років); достовірно рідше за шкалою Fisher оцінка в 1 бал і в середньому більш важка картину САК; достовірно рідше оцінка за шкалою WFNS 2 бали; за шкалою Hunt-Hess достовірно частіше 4 бали; достовірно нижча середня оцінка за ШКГ на момент поступлення; ці хворі не відрізнялися щодо гендерних показників та GOS від хворих безпадів; характерна достовірно частіша локалізація в басейні кровопостачання внутрішньої сонної та середньої мозкової артерії; вищий середній рівень еритроцитів та лейкоцитів; а виникнення віддаленої оклюзійної гідроцефалії істотно підвищує ризик епілептичнихпадів у віддаленому періоді.

V розділ «Прогнозування епілептичнихпадів при внутрішньомозкових та субарахноїдальних крововиливах та методи їх профілактики» складається з 4 підрозділів, викладений на 15 сторінках, ілюстрований 6 рисунками і 4 таблицями. В цьому розділі наведені можливості прогнозування епілептичнихпадів при внутрішньомозкових та субарахноїдальних крововиливах та методи їх профілактики.

В першому підрозділі представлена розроблена модель для прогнозування епілептичнихпадів у гострому періоді внутрішньомозкових крововиливів, для якої відібрані значимі предиктори. Модель характеризується помірною чутливістю (70,0%) та специфічністю (95,6%), загальна точність класифікації моделі досягає 94,2%.

При моделюванні випадків віддалених епілептичнихпадів, відібрані значимі предиктори: наявність чи відсутність епілептичнихпадів у гострому періоді, рівень глюкози в крові, діаметр крововиливу, оцінка хворого за шкалою ком Глазго, вік та локалізація крововиливу залежно від півкулі. Модель характеризується хорошою чутливістю (90,0%) та специфічністю (95,7%). Загальна точність класифікації моделі досягає 95,3%.

Другий підрозділ присвячений прогнозуванню розвитку епілептичних нападів у гострому та віддаленому періодах САК. Розроблена для прогнозування епілептичних нападів у гострому періоді модель відібрала в якості значимих предикторів оцінку 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 досягає 91,1%. При моделюванні випадків віддалених епілептичних нападів до набору значимих предикторів також було включено наявність чи відсутність епілептичних нападів у гострому періоді САК, вік хворого, рівень лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів у крові, оцінка ступеня САК за шкалою Fisher, а також рівень глюкози в крові. Модель характеризується помірною чутливістю (77,8%) та хорошою специфічністю (98,12%). Загальна точність класифікації моделі досягає 97,0%.

В третьому підрозділі представлено запропоновано оціночну шкалу, яка враховує наявність епілептичних нападів для прогнозу САК. Запропонована шкала оцінює хворих за 8 бальною шкалою прогнозування субарахноїдального крововиливу (ШПСК). Проводився ретроспективний аналіз групи 246 хворих із САК, що підтверджує ефективність методики.

В четвертому підрозділі представлено і обґрунтовано методику, яка максимально швидко і безпечно забезпечує профілактику повторних судом у хворих з гострим симптоматичним нападом при САК внаслідок розриву аневризми судин головного мозку.

В розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» дисертантка вдало аналізує та в стислій формі узагальнює результати роботи. Розділ викладено на 4 сторінках.

Висновки за результатами роботи логічні, чіткі, відображають отримані результати та повністю відповідають меті і завданням роботи.

Практичні рекомендації конкретні і доцільні.

Список літератури нараховує 123 найменування (21 вітчизняних та 102 іноземних). Додатки оформлені згідно сучасних вимог.

Автореферат повністю висвітлює основні положення дисертаційної роботи та його зміст відповідає змісту дисертації. До змісту та побудови автореферату зауважень немає.

Недоліки дисертації, щодо змісту та оформлення

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Зауваження до роботи не є суттєвими і не знижують наукову та практичну цінність дослідження: занадто докладно описані деякі загальноприйнятні методики; наявна незначна кількість стилістичних неточностей та орфографічних помилок.

Даючи позитивну оцінку дисертаційній роботі в цілому в ході наукової дискусії бажано отримати відповіді дисертанта на наступні **запитання**:

1. Чому Ви рекомендуєте відміну леветірацетаму через 7 днів після оперативного лікування, адже це короткий термін для зменшення ризику епілепсії в подальшому?
2. Які були причини переводу хворих з леветірацетаму на інші протиепілептичні препарати?
3. Тривалість спостереження в Вашій роботі 1 рік після інсульту. Чи були хворі з більш тривалим терміном спостереження, що мали епілептичні напади через більш тривалий час після інсульту?

Поставленні запитання ні в якій мірі не знижують наукової та практичної цінності дисертації.

Висновок

Оцінюючи результати представленого дослідження в цілому, слід зазначити, що у дисертаційній роботі на основі проведеного комплексного дослідження представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення

актуального наукового завдання – оптимізація діагностики, прогнозування та лікування хворих з епілептичними нападами при геморагічних інсультах, визначений вплив гострих симптоматичних епілептичних нападів на клінічний перебіг геморагічного інсульту, розроблені нові методики для покращення стратегії лікування та профілактики розвитку післяінсультної епілепсії.

Дисертаційна робота **Боровик Олесі «Гострий симптоматичний епілептичний напад в клініці геморагічного інсульту»** є самостійною завершеною науковою працею, що за своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням цілком відповідає вимогам п.11 постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 № 567 (зі змінами), щодо дисертацій, які висуваються на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її авторка повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – «Нервові хвороби».

**Завідувачка кафедри неврології та дитячої неврології
Харківської медичної академії післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор**



Т.А. Літовченко