

ВІДЗИВ

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Дубенко Ольги Євгеніївни на дисертаційну роботу Полковнікової Ксенії Юріївни **«Особливості перебігу та прогнозу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп»** на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Актуальність теми.

Субарахноїдальний крововилив (САК) є однією з найтяжчих форм гострих порушень мозкового кровообігу, смертність від якого сягає 60% протягом 6 місяців. Найбільш частою причиною САК є розрив інтракраніальних аневризм. Головними церебральними ускладненнями САК є повторний крововилив, підвищення внутрішньочерепного тиску (гідроцефалія), вазоспазм і відстрочена ішемія, що є основними чинниками, які погіршують клінічний результат хворих. Якщо повторний крововилив можливо попередити вчасним нейрохірургічним втручанням, то вазоспазм і відстрочена ішемія є важко прогнозованими, але вкрай тяжкими ускладненнями, які починають зростати з четвертої доби і тривають до 3-4 тижнів. Вчасна діагностика та попередження цих ускладнень змогли б значно поліпшити клінічний результат.

Головними предикторами тяжкості перебігу САК є клінічний стан хворого (особливо рівень свідомості) на початку захворювання, кількість екстравазальної крові (за даними комп'ютерної томографії) та вік. Ступінь тяжкості САК прийнято оцінювати за рядом шкал (Глазго, Ханта-Хесса, Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS)), які побудовані переважно на клінічних параметрах. Церебральна ангіографія є золотим стандартом для виявлення судинних аневризм, їх локалізації та розміру, за допомогою якого також можливо діагностувати вазоспазм, але метод є інвазивним, може супроводжуватися перипроцедурними ускладненнями, та досить кошковий, що ускладнює повторні процедури. Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку є чутливим методом для діагностики САК, але його можливості в прогнозуванні

ускладнень обмежені. Потрібні додаткові інструменти для покращення прогнозування їх розвитку та попередженні. На сьогоднішній день відсутні лабораторні маркери, які б допомагали в виявленні і прогнозуванні вазоспазму та ішемії, але в них є нагальна потреба. В останній час значну увагу дослідників привертає ланка в системі нейрогормональної регуляції – каскад пептидів вазопресину, який також відомий як антидіуретичний гормон і відіграє ключову роль в багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах, та основна роль полягає в збереженні води нирками, що сприяє осмотичному та кардіоваскулярному гомеостазу. Підвищена увага до системи аргінін-вазопресину пов'язана з відкриттям нового біомаркера, який відображує активність даної системи та є його попередником – копептина. В останні роки копептин розглядається як перспективний біомаркер при багатьох гострих захворюваннях, у тому числі як достовірний діагностичний маркер (в поєднанні з тропонінами) при інфаркті міокарду. Екскреція копептина в циркуляцію підвищується, коли організм наражається на гострий стрес. Тому вивчення значущості копептина, як маркера ризику розвитку ускладнень при САК, при якому спостерігається значна активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі та гостра стресорна симпатична гіперактивність є перспективним та актуальним.

В представленій дисертаційній роботі автор поставила за мету удосконалення діагностики та прогнозування кумулятивного ризику розвитку ускладнень субарахноїдального крововиливу шляхом комплексної оцінки та моніторингу клініко-інструментальних та лабораторних показників гострого періоду захворювання з урахуванням вікового аспекту.

Вибір теми, мета та задачі дисертаційного дослідження добре обгрунтовані, характеризуються чіткістю і послідовністю, спрямовані на вирішення актуальної наукової задачі.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри нервових хвороб ДЗ «ЗМАПО МОЗ України за темою: «Комплексна діагностика

та алгоритми прогнозування перебігу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп», № державної реєстрації 0114U005212.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше отримані нові дані про значущість сучасного біомаркера копептина в прогнозуванні кумулятивного ризику ускладнень у пацієнтів на САК. Визначений сироватковий рівень копептина $\geq 0,605$ нг/мл, що характеризується оптимальним співвідношенням чутливості і специфічності в оцінці таких ускладнень САК, як вторинна ішемія і церебральний ангіоспазм. Доведено, що сироватковий рівень копептина на 3 добу від маніфестації захворювання $\geq 0,605$ нг/мл є високоінформативним маркером детекції індивідуального кумулятивного ризику ускладнень з високою діагностичною точністю.

Вперше виявлено наявність достовірної взаємодії між тяжкістю захворювання та негативним прогнозом згідно бальної шкали Ogilvy&Carter у хворих на САК та підвищеною експресією нейроендокринного біомаркера копептина, при наявності зміни концентрації натрію у сироватці, що потенційно може бути як можливим проявом синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), так і церебрального синдрому сольового виснаження.

Розширені уявлення про роль гіпонатріємії в негативному перебігу САК в залежності від віку хворих, доведено, що рівень гіпонатріємії достовірно корелює з тяжкістю стану хворих при оцінці за клінічними шкалами, а також з масивністю крововиливу. Доведений зв'язок між важкістю перебігу захворювання і погіршення прогнозу при підвищенні експресії копептина та паралельному порушенні концентрації натрію сироватки крові.

Вперше виконано порівняння прогностичної значимості та інформативності клінічних показників, що виявляються від початку розвитку САК і виділені найбільш значущі та достовірні прогностичні фактори, що визначають перебіг та результат захворювання у пацієнтів на САК (порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого артеріального спазму, похилий вік, масивність та наявність паренхіматозного компоненту крововиливу, топічна локалізація мозкової аневризми).

Вперше побудовано методом логістичної регресії адаптивне математичне рівняння розрахунку персональної вірогідності виникнення ускладнень впродовж наступних 14 діб, встановлено точність прогнозування апріорного ризику в залежності від поєднання вихідних клінічних факторів побудованої моделі.

Практична значимість отриманих результатів.

Удосконалення комплексної системи обстеження пацієнтів на САК, з використанням прогностичної шкали Ogilvy&Carter поряд зі стандартними шкалами, дослідженням рівня копептину сироватки крові та натрію дозволить більш об'єктивно оцінювати тяжкість стану та передбачати прогноз перебігу захворювання.

Доведена необхідність визначення в сироватці крові нейроендокринного біомаркеру копептину, як маркеру прогнозу САК та рівня натрію для корекції лікування з метою запобігання розвитку можливого синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Оптимізована методика виділення групи ризику хворих на САК, з урахуванням виведеної формули, виявлених предикторів прогнозу захворювання та вікової категорії, яким доцільно проводити найбільш активне своєчасне лікування для профілактики відстрочених ускладнень, що призводять до формування стійких неврологічних порушень та інвалідизації пацієнта.

В рамках раціоналізації визначення ймовірності розвитку ускладнень, створено Excel файл з записаним макросом для автоматичного розрахунку у хворих в гострій стадії САК, що дозволяє оцінити процентну ймовірність розвитку церебрального вазоспазму, вторинної ішемії.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації

В основі дисертаційної роботи лежать клінічні, інструментальні і статистичні дослідження, виконані на високому методологічному рівні.

Аналіз результатів проведений на підставі комплексного обстеження 109 осіб, з яких 87 хворих на САК нетравматичного генезу та 22 практично здорові особи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Наукові положення і основні результати дослідження достатньою мірою викладені в 21 друкованій роботі (самостійних - 5), з них: 6 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 11 тез доповідей на фахових конференціях, отримано 1 патент України. Результати роботи достатньо впроваджені і апробовані на міжнародних наукових та науково-практичних конференціях.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертація викладена на 199 сторінках і побудована за загальноприйнятим планом, складається з вступу, огляду літератури, глави опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, підсумку (аналізу і обговорення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури.

Робота ілюстрована 5 рисунками, містить 44 таблиці. Бібліографічний список містить 192 джерела (37 – кирилицею і 155 – латиницею).

В розділі «Огляд літератури» проаналізовано сучасні данні про епідеміологію, етіологію та основні фактори ризику розвитку САК, головні ускладнення та можливості їх терапевтичної корекції. Висвітлені наукові дані про можливість лабораторних біомаркерів в прогнозуванні перебігу та ускладнень САК та роль нового нейроендокринного біомаркера копептина, який в останні роки розглядається як перспективний біомаркер при багатьох гострих захворюваннях, в тому числі при САК.

В Розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» надана клінічна характеристика обстежених хворих на САК та методи, використані в дисертаційній роботі: оцінка клініко-неврологічного статусу з додатковим визначенням тяжкості стану стандартними уніфікованими шкалами обстеження (Hunt-Hess, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), Fisher, Ogilvy, Glasgow Coma Scale, GOSE); лабораторні дослідження для визначення концентрації копептину та натрію у сироватці крові; комп'ютерно-томографічне та магнітно-

резонансне дослідження головного мозку; церебральна ангіографія церебральної гемодинаміки та структурних особливостей судин головного мозку; комплексна статистична обробка отриманих результатів з використанням параметричних і непараметричних методів, побудови ROC-кривої, дисперсійного аналізу ANOVA, логістичної регресії та розрахунку відносного ризику та відношення шансів.

Всі методи сучасні, адекватні поставленим завданням.

В Розділі 3 **«Характеристика сироваткового рівня копептину при субарахноїдальному крововиливі нетравматичного генезу»** наведені результати клінічного обстеження груп пацієнтів із САК в поєднанні із визначенням рівня потенціального маркера тяжкості перебігу та ризику розвитку ускладнень копептина. Для уточнення діагностичної значущості копептина застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під робочою характеристичною кривою. Було встановлено, що сироватковий рівень копептину $\geq 0,605$ нг/мл асоційований з підвищенням кумулятивного ризику ускладнень САК в 9,5 разів.

У пацієнтів, страждаючих на САК та рівнем копептину $\geq 0,605$ нг/мл був більш тяжкий клінічний стан згідно класифікації Hunt&Hess та Шкали коми Глазго, 4-5 ступень тяжкості із вираженим мовним і руховим дефіцитом та суттєвим пригніченням свідомості за шкалою WFNS, більш значний обсяг крововиливу згідно модифікованої шкали Fisher, що відповідає 3-4 ступеню тяжкості. Тоді як у пацієнтів з рівнем копептина менше 0,605 нг/мл при госпіталізації після закінчення стаціонарного лікування за шкалою виходу Глазго (GOSE) відбувалось поліпшення клінічної картини та відсутність формувань стійких неврологічних ускладнень.

Таким чином, було доведено, що сироватковий рівень С-термінального глікопротеїну копептину $> 0,605$ нг/мл є достовірним предиктором тяжкості перебігу САК та підвищення ризику розвитку цілого ряду ускладнень у пацієнтів. Також зроблений висновок, що початкові значення попередника аргінін-вазопресину копептину менше 0,605 нг/мл слід вважати позитивним фактором більш

сприятливого перебігу захворювання, меншого ризику формування стійких неврологічних порушень та розвитку важкої інвалідизації пацієнта в майбутньому.

В Розділі 4 «Рівень натрію крові у пацієнтів на субарахноїдальний крововилив нетравматичного генезу» надана характеристика рівня натрію сироватки крові у хворих на субарахноїдальний крововилив у гострому періоді захворювання в залежності від ступеня тяжкості та перебігу САК та показано, що випадки гіпонатріємії тісно асоціювались зі ступенем тяжкості стану пацієнта при оцінці за клінічними шкалами, а також з масивним обсягом крововиливу за шкалою Fisher. Вираженість порушення балансу натрію та частота хронічної гіпонатріємії також була пов'язана з топічною локалізацією мозкової аневризми: втрата солі зустрічалася статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше при локалізації аневризми у передній сполучній та передній мозковій артеріях, що може бути пов'язано із кровопостачанням гіпоталамо-гіпофізарної області. Найнижчі середні значення рівня натрію крові пацієнтів із САК і найбільше випадків статистично достовірного ($p < 0,05$) порушення обміну натрію виявлені у пацієнтів із глибоким приглушенням свідомості та оцінкою менше 13 балів за шкалою коми Глазго та з 3-4 ступенем тяжкості згідно узагальнюючої класифікаційної шкали для оцінки прогнозу результату САК Ogilvy&Carter.

Визначений взаємозв'язок між концентрацією копептину, рівнем натрію та бальним показником за клінічними шкалами у хворих на САК. Виявлена достовірна взаємоспряженість між виразністю об'єктивних ознак тяжкості захворювання та негативного прогнозу (згідно бальної шкали Ogilvy&Carter), активністю продукції копептину та зниженням концентрації натрію, що потенційно може бути як можливим проявом синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону, так і церебрального синдрому сольового виснаження.

Розділ 5 присвячений віковим особливостям перебігу САК. Показано, що перебіг САК має вікові особливості, які полягають в тому, що найтяжчий ступінь із найбільш масивним крововиливом статистично достовірно ($p < 0,05$) частіше зустрічається у пацієнтів старше 60 років, а наявність 1-2 ступеня тяжкості переважно спостерігались у осіб до 40 років згідно модифікованої шкали Fisher.

Згідно шкали результатів GOSE негативний та сумнівний прогноз мала більша когорта хворих у віці старше 60 років. А найнижчий бал згідно кваліфікаційної шкали Ogilvy, а отже і найкращий відсоток вірогідності успішного результату прогнозу САК мали пацієнти до 40 років.

Відмічено, що частота гіпонатріємії позитивно корелює із віком хворого – чим старіше пацієнт, тим частіше фіксується зниження сироваткового рівня натрію, а також чим старіше пацієнт, тим більше вірогідність елевації попередника аргінін-вазопресину копептину більше 0,605 нг/мл, і менш сприятливий прогноз перебігу САК, вище ризик розвитку ускладнень. Причому у пацієнтів старшої вікової групи (старше 60 років) спостерігалися більш тісні і статистично значущі взаємозв'язки між зазначеними ознаками, в порівнянні з хворими з САК у віці менше 40 років.

В розділі 6 «Статистико-математичне моделювання персонального прогнозу ризику розвитку ускладнень та клінічного результату в умовах нетравматичного субарахноїдального крововиливу» побудована модель прогностичних критеріїв оцінки вірогідності розвитку ускладнень на тлі субарахноїдального крововиливу за допомогою логістичного регресійного аналізу.

Клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови якісного прогнозу ризику розвитку ускладнень при САК показано на двох клінічних прикладах. Виявлено можливий вплив на перебіг захворювання таких чинників, як порушення метаболізму копептина, гіпонатріємія, тяжкість стану більше III включно за шкалою Hunt-Hess та похилий вік у визначенні кумулятивного ризику розвитку ускладнень.

Розділ **«Аналіз і обговорення результатів дослідження»** надає стисло характеристику проведеного дослідження та підсумок результатів, що повністю відображає сутність проведеної роботи.

Висновки є логічними, сформульовані чітко і переконливо та повністю відповідають меті роботи і поставленим завданням.

Зміст автореферату що написаний згідно вимог ДАК України, повністю відображає основні положення дисертації.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Принципових зауважень до змісту роботи немає, але є зауваження до оформлення деяких розділів.

1. У переліку умовних скорочень наводяться скорочення деяких термінів (ІЛ, КФК-МВ, ПІ та інші), які в тексті не повторюються, а згадуються одноразово.
2. В Розділі 3 двічі повторюється описання параметрів шкали ком Глазго (стор.79, 88), хоча це вже зроблено в розділі 2 «Методи дослідження».
3. В Розділі «Аналіз і обговорення результатів дослідження» більш ніж третина відведена на аналіз літератури щодо фізіологічного та клінічного значення копептину. Я вважаю, що більш доцільно було б перенести її до частини 1.3 літературного огляду.

В процесі роботи над відгуком на дисертацію виникли ряд питань:

1. Серед обстежених пацієнтів у 46% проводилось нейрохірургічне втручання - ендоваскулярна емболізація. Чи позначувалось хірургічне втручання на розвитку ускладнень? Чи порівнювали ви частоту ускладнень у вигляду вазоспазму, відстроченої ішемії у оперованих та не оперованих хворих?
2. Окрім клінічної оцінки вазоспазму, чи ураховувались інструментальні методи за допомогою ангіографії або ультразвукової доплерографії, та їх співставлення з рівнем натрію та копептину?
3. Гіпонатріємія та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону може ускладнювати перебіг будь-якого типу гострого інсульту, і ішемічного, і внутрішньомозкового крововиливу. Чому на Вашу думку при субарахноїдальному крововиливі їх прояви найбільш драматичні?
4. Вочевидь, наявність гіпонатріємії потребує її усунення. Яким чином проводилась її корекція у обстежених вами пацієнтів, з якою швидкістю? Чи не спостерігалось випадків осмотичної демієлінізації, як ускладнення швидкої корекції гіпонатріємії?

5. Чи спостерігали Ви залежність локалізації аневризм від віку хворих? (аневризми якої локалізації дебютують крововиливом у більш ранньому віці)?

ВИСНОВКИ

Кандидатська дисертація Полковнікової Ксенії Юріївни «**Особливості перебігу та прогнозу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп**» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є завершеним самостійним, виконаним на сучасному науковому рівні дослідженням, в якому вирішена актуальна наукова задача, яка полягає в удосконаленні діагностики та прогнозування перебігу та розвитку ускладнень САК у осіб різних вікових груп на підставі виявленні несприятливих факторів, що детермінують кумулятивний ризик розвитку ускладнень у вищезазначеної категорії хворих. Робота містить науково обгрунтовані результати, положення і висновки.

Дисертаційне дослідження відповідає вимогам п. 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2014 №567 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Д. мед.н. професор кафедри
невропатології та нейрохірургії
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України



О.Є. Дубенко

Підпис _____ засвідчую
Вчений секретар