

ВІДЗИВ

офіційного опонента д.мед.н., професора кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на дисертаційну роботу Полковнікової К. Ю. на тему: «Особливості перебігу та прогнозу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

1. Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими науковими програмами.

Актуальність та соціальне значення дисертаційної роботи Полковнікової К. Ю. сумніву не визивають, враховуючи широку розповсюдженість гострих форм судинної патології головного мозку, значну смертність, втрату тимчасової і стійкої непрацездатності, довгий процес реабілітації й часто неблагоприємний вихід. Тобто, багато проблем клінічної неврології щодо теоретичних і практичних питань – саме щодо гострих порушень мозкового кровообігу, а серед них – субарахноїдальних крововиливів (САК), залишилися недостатньо вивченими, а питання, що вже розроблялися, потребують уточнення, осмислення і протиречиві, незважаючи на багаточисленність робіт з проблеми мозкових інсультів.

Таким чином дисертаційна робота Полковнікової К. Ю., що присвячена теоретичному обґрунтуванню і новому рішенню наукової задачі з удосконалення діагностики та прогнозування кумулятивного ризику розвитку ускладнень субарахноїдального крововиливу шляхом комплексної

оцінки та моніторингу клініко – інструментальних та лабораторних показників гострого періоду захворювання, без сумніву, актуальна, своєчасна, важлива для клінічної неврології.

Дисертаційна робота Полковнікової К.Ю. відображує багаторічний досвід роботи кафедри неврології «Запорізької медичної академії» післядипломної освіти МОЗ України» і є фрагментом науково – дослідної роботи кафедри нервових хвороб за темою: «Комплексна діагностика та алгоритми прогнозування перебігу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп», № державної реєстрації 0114U005212 (термін виконання 2015 – 2019 pp.).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на достатній кількості обстежень (це – 109 пацієнтів, серед яких 87 хворих на САК нетравматичного характеру з середнім віком $49,97 \pm 1,26$ років), що достатньо для одержання вірогідних результатів.

Дисертація виконана на високому методичному рівні. Для вирішення мети і поставлених завдань, отримання обґрунтованих і достовірних результатів автором використано цілий комплекс адекватних методів дослідження (крім клініко – неврологічного з застосуванням батареї шкал для визначення неврологічного дефіциту - Hunt-Hess, WFNS, Fisher, Ogilvy, GOSE, Glasgow Coma Scale; лабораторного дослідження для визначення концентрації копептину та натрію у сироватці крові; комп’ютерно – томографічного та магнітно-резонансного дослідження головного мозку; церебральної ангіографії), здобувач провів комплексну статистичну обробку одержаних результатів з використанням параметричних і непараметричних методів,

побудову ROC – кривої, дисперсного аналізу ANOVA, логістичної регресії та розрахунку відносного ризику та відношення шансів.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження автор провів за допомогою адекватних статистичних методів з використанням пакетів прикладних програм «Statistica 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7) «Microsoft Excel 2013», «SPSS 17». Статистична обробка адекватна меті та завданням дисертаційної роботи, дисертантом залучені сучасні підходи системного аналізу клінічного матеріалу.

Інформативність методів дослідження, що застосована здобувачем у роботі, об'єм клінічного матеріалу, велика кількість таблиць - 44, рисунків – 5, що підтверджують достовірність отриманих результатів, є достатньо для обґрунтування висунутих автором наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, що дисертант сформулював у своїй дисертації.

3. Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладання в наукових працях.

У дисертаційній роботі автор, базуючись на результатах комплексного клініко – неврологічного, інструментального – нейровізуалізаційного і біохімічних методів дослідження, адекватної статистичної обробки клінічного матеріалу, вперше комплексно оцінюючи особливості клінічних проявів хворих із верифікованим САК аневризматичного і спонтанного походження в гострому періоді, отримав цілий ряд важливих положень. Автором вперше сформульовано та узагальнено дані щодо порушень метаболізму копептину при САК для прогнозу перебігу захворювання, підтвержені та вивчені показники копептину у сироватці крові хворих на САК у порівнянні з оцінкою тяжкості стану за спеціалізованими шкалами та нейровізуалізаційними змінами. Вперше дисертантом отримані нові дані, що сироватковий рівень копептину на 3 добу від маніфестації захворювання $\geq 0,605 \text{ нг}/\text{мл}$ є високоінформативним маркером детекції індивідуального

кумулятивного ризику ускладнень у пацієнтів на САК з високою діагностичною точністю. Вперше автором визначені вік – залежні спрямованості кореляційних взаємозв'язків між клінічними та допоміжними методами дослідження. Доведена наявність достовірної взаємодії між тяжкістю захворювання та негативним прогнозом згідно бальної шкали Ogilvy & Carter у хворих на САК та підвищеною експресією нейроендокринного біомаркеру копептину, при наявності зміни концентрації натрію у сироватці, що потенційно може бути як можливим проявом синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону, так і церебрального синдрому сольового виснаження. Здобувачем вперше виконано порівняння прогностичної значимості та інформативності клінічних показників, що виявляються від початку розвитку САК, виділені найбільш значущі та оптимально достовірні прогностичні фактори, що визначають перебіг та результат захворювання у пацієнтів на САК (а саме - порушення метаболізму копептину, гіпонатріємія, ознаки наростаючого васкулярного спазму, похилий вік, масивність крововиливу та наявність паренхіматозного компоненту, топічна локалізація МА). Дисертантом вперше побудовано методом логістичної регресії адаптивне математичне рівняння розрахунку персональної вірогідності виникнення ускладнень впродовж наступних 14 діб захворювання. Здобувачем була встановлена точність прогнозування можливого ризику в залежності від поєднання вихідних клінічних факторів побудованої моделі, вперше розроблений та запатентований алгоритм прогнозування ризику розвитку ускладнень при САК аневризматичного та спонтанного генезу.

4. Важливість результатів дослідження для науки й практики, шляхи їх використання.

Теоретичне значення роботи полягає в доповненні існуючих наукових знань про фактори ризику, провокуючі фактори виникнення САК, реєстр супутніх захворювань, ранні та пізні ускладнення захворювання, їх

неблагоприємний вплив на перебіг захворювання і настання летального виходу.

Науково – практичне значення отриманих результатів полягає в уточненні , деталізації особливостей клінічної картини в залежності від віку, в доведенні необхідності застосування багатої кількості запропонованих шкал для уточнення перебігу захворювання, ступеню тяжкості його, стану рівня свідомості, прогнозу результату, визначення неврологічного дефіциту.

Важливим для практикуючого лікаря є дані щодо необхідності дослідження, в якості діагностичних тестів, рівня копептину, як маркеру прогнозу САК та рівня натрію для корекції лікування, з метою запобігання розвитку можливого SIADH – синдрому. Важливим є також оптимізування методики виділення групи ризику хворих на САК, з урахуванням виведеної автором формули виявлених ним предикторів прогнозу захворювання та вікової категорії пацієнтів, яким доцільно проводити найбільш активне своєчасне лікування для профілактики відстрочених ускладнень, що призводять до формування стійких неврологічних порушень та подальшої інвалідизації. Без сумніву, важливим для науки і практики є визначення в рамках раціоналізації ймовірності розвитку ускладнень САК. Автором 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. Важливим є і той факт, що за результатами проведеного дослідження дисертантом отримано патент на корисну модель «Спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом» (Патент 135650 Україна МПК G01N 33/00 G01N 33/50. Спосіб прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом / Полковникова К.Ю. – № 2019 01197; заявл. 06.02.2019; опубл. 10.07.19 // Пром. власність. – 2019. – № 13. – С. 4.87). Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально – діагностичний процес спеціалізованих відділень КНП «Запорізької

обласної клінічної лікарні» ЗОР (відділення неврології для хворих з порушенням кровообігу мозку, відділення нейрохірургії); в інсультний блок ДУ «Науково – практичного центру ендovаскулярної нейрорентгенохірургії НАМН України»; в нейрохіургічне відділення КНП «8-ї міської клінічної лікарні м. Львова», а також використовуються в навчально - педагогічному процесі кафедри неврології державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України».

5. Характеристика дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Полковнікової К.Ю. побудована за традиційною схемою, оформлена згідно вимог ДАК України, виконана на 199 сторінках комп’ютерного тексту, містить вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, серед якої достатня кількість використаних літературних джерел за останні 7 років і переважають закордонні публікації. Дисертаційна робота ілюстрована здобувачем достатньою кількістю таблиць (44), малюнків (5) для підтвердження обґрунтованості та вірогідності наукових положень практичних рекомендацій і висновків, що автор сформулював у дисертації.

У вступі здобувачем традиційно обґрунтовані актуальність обраної теми дисертації на основі визначення відомої інформації з теми, обраної дисертантом, а також з'ясування питань, що вивчені недостатньо, неповно, мають розбіжності в трактуванні або ще не розроблялися.

Повно і конкретно показані дані щодо високих показників смертності, інвалідності пацієнтів після перенесеного САК і чіткого покращення стану і виживаемості хворих завдяки якісному лікуванню і медичному обслуговуванню. Визначивши невисвітлені питання з проблеми особливостей перебігу, прогнозу САК у хворих різних вікових груп, автор сформулював мету дослідження, розробив завдання роботи, що, крім перерахованих, включають дослідження нейроендокринного біомаркеру копептину в якості клініко –

діагностичного та прогностичного показника в рамках потенційного маркера перебігу та прогнозу субарахноїдального крововиливу; визначення взаємозв'язку між ступенем структурних змін головного мозку та порушенням церебрального кровообігу (за даними комп'ютерної томографії, церебральної ангіографії); показниками уніфікованих шкал (Hunt-Hess, WFNS, Fisher, Glasgow Coma Scale) та рівнем копептину сироватки крові у хворих різних вікових груп; оцінку клініко – патогенетичного значення розвитку гіпонатріємії, як можливого прояви SIADH синдрому та визначення її взаємозв'язку із клінічними, лабораторними та нейровізуалізаційними показниками у досліджуваної категорії хворих на САК; побудову статистичної моделі прогностичних критеріїв для кількісної оцінки ризику розвитку ускладнень при нетравматичних субарахноїдальних крововиливах.

Об'єкт, предмет дослідження визначені правильно. Особистий внесок здобувача незаперечний.

В розділі 1 «Клініко – діагностичні підходи до прогнозування перебігу та ускладнень субарахноїдального крововиливу» (огляд літератури), автор розглянув наступні питання: епідеміологія, етіологія та основні фактори ризику розвитку САК (1.1); особливості перебігу САК, основні ускладнення та можливості терапевтичної корекції (1.2); копептин, як потенційний маркер несприятливого прогнозу судинних подій у пацієнтів на САК (1.3).

В огляді літератури автор висвітлив дані численних джерел використаної літератури щодо проблем, що розглядаються в дисертаційній роботі, в тому числі три типи церебрального ангіоспазму, патофізіологічні механізми пошкодження центральної нервової системи, які призводять до катастрофічної реакції симпатичної нервової системи. Саме це в кінцевому підсумку викликає опосередковане пошкодження всіх органів і систем катехоламінами і може бути причиною генезу деяких системних ускладнень після САК. Дисертант в огляді літератури також ретельно розглядає синдром системної запальної відповіді, що являє собою стримку відповідь активованої

імунної системи на САК з частотою від 29 % до 87 % пацієнтів, екстракраниальні легеневі, ниркові, серцеві, печінкові ускладнення, стрес – гіперглікемію (в 70 – 90 % всіх хворих на САК), як прояв тяжкості його перебігу, порушення електролітного балансу, гомеостазу, розлади коагуляції та фібринолізу, що пов'язано з несприятливим прогнозом перенесеного САК.

Окремо автор зробив огляд літературних джерел по дослідженю в сироватці крові копептину, як потенційного маркера несприятливого прогнозу судинної катастрофи, високої смертності, наявності спазму судин в підгострому періоді САК. Треба додати, що концентрація копептину у хворих на САК в різних вікових групах не вивчалась раніше.

Закінчуочи аналіз огляду літератури дисертанта, можна вважати, що дисертант при цьому проявив себе сформованим науковцем, який глибоко вивчив сучасні літературні джерела з обраної теми, використав їх при формулюванні мети і завдань дисертаційної роботи, подальшій оцінці результатів власних досліджень, формулюванні висновків і практичних рекомендацій. Здобувач чітко відмежував знані і невизначені проблемні питання з теми дисертаційної роботи, що відобразив у меті та завданнях своєї наукової роботи.

У другому розділі дисертації традиційно викладена узагальнена характеристика набраного клінічного матеріалу – це 87 хворих на САК, група порівняння, з розподілом пацієнтів по віку, статі, терміну госпіталізації, кількості перенесених САК в анамнезі до нинішньої госпіталізації; за локалізацією аневризм та їх кількістю (у 87 хворих виявлено 108 аневризм), факторами ризику розвитку САК у обстежених пацієнтів, вираженістю обсягу крововиливу і наявністю крові в шлуночках головного мозку (згідно модифікованої шкали Fisher); за ступенем тяжкості відповідно до класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів для оцінки тяжкості САК, ступенем тяжкості згідно шкали Hunt-Hess, за шкалою результатів GOSE, за шкалою ком

Глазго, згідно узагальнюючої класифікаційної шкали для оцінки прогнозу результату САК (C.S. Ogilvy & B. S. Carter).

Суттєвим доповненням для вирішення поставлених завдань була оцінка структурних характеристик головного мозку і лікворомісних просторів, що автор провів за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії (томограф «Toshiba» Asteon Super 4), магнітно-резонансного томографу (i_Open 0.36T), ангіографічного комплексу AXIOM Artis MP «Siemens». Розповсюдження крові по субарахноїдальним просторам та масивність крововиливу були дисертантом оцінені за модифікованою шкалою Fisher, для оцінки клініко – анатомічної форми крововиливу використана класифікація В. В. Лебедєва.

Лабораторними методами досліджено вміст копептину (імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі TEKAN Austria GmbH з використанням комерційних тест-систем) і вміст натрію в сироватці крові.

Таким чином методичний рівень дисертації Полковікової К. Ю. високий, методики адекватні поставленим меті та завданням роботи; при обстеженні хворих застосовані сучасні шкали, медична апаратура і методи статистичної обробки клінічного матеріалу.

Розділ 3 автор присвятив характеристиці сироваткового рівня копептину при субарахноїdalному крововиливі нетравматичного генезу. В двох підрозділах дисертант визначив клініко – прогностичне значення сироваткового рівня копептину при САК нетравматичного генезу і можливості ROC – аналізу при оцінці діагностичної інформативності рівня копептину крові в рамках детекції індивідуального ризику ускладнень при крововиливі в підпавутинний простір (3.1); та вміст біомаркера копептина крові у хворих на САК у гострому періоді захворювання в залежності від клінічних особливостей захворювання (3.2). На підставі отриманих результатів у цьому розділі дисертантом сформульований третій висновок.

Два підрозділи 4 розділу «Рівень натрію крові у пацієнтів на субарахноїдальному крововиливі нетравматичного генезу», автор присвятив характеристиці рівня натрію сироватки крові у хворих на субарахноїдальний крововилив у гострому періоді захворювання в залежності від ступеня тяжкості та прогнозу перебігу САК, аналізу та визначенню взаємозв'язку між концентрацією копептину, рівнем натрію сироватки крові та бальним показником за клінічними шкалами у хворих на САК. Дисертант, вивчаючи розвиток гіпонатріемії як можливий прояв SIADH синдрому при САК, довів її зв'язок з показниками 5 клінічних шкал (висновок 5), що свідчить про тісну асоціацію вираженості порушень концентрації натрію в крові з тяжкістю клінічного перебігу та прогнозом САК. Здобувач довів, що виявлене гіпонатріемія корелює з віком хворого, посилюючись – в похилому.

Розглядаючи та аналізуючи показники тяжкості стану при субарахноїдальному крововиливі згідно різних спеціалізованих шкал в залежності від віку пацієнтів та вік – залежні спрямованості кореляційних взаємозв'язків клінічних показників при САК нетравматичного генезу, дисертант встановив вікові особливості перебігу захворювання у хворих на САК нетравматичного генезу, що в подальшому відобразив у висновку 6.

Розділ 6 дисертації автор присвятив статистико – математичному моделюванню персонального прогнозу ризику розвитку ускладнень та клінічного результату в умовах нетравматичного субарахноїдального крововиливу. Розглядаючи можливості логістичного регресійного аналізу в формуванні індивідуальної моделі прогностичних критеріїв оцінки вірогідності розвитку ускладнень на тлі субарахноїдального крововиливу (6.1) та незалежні предиктори клінічної ефективності лікування та негативного прогнозу у пацієнтів на субарахноїдальний крововилив (6.2), дисертант побудував рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – це розвиток вторинної ішемії та церебрального вазоспазму) і дослідив залежність дихотомічної змінної від незалежних, найбільш інформативних

факторів. За цією формулою здобувачем розрахована вірогідність розвитку ускладнень впродовж перших 14 діб САК (висновок 7).

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор уміло аналізує отримані результати дослідження. Здобувач розставляє логічні акценти на найбільш важливих аспектах дисертаційної роботи, наводить принципові фрагменти аналізу її, наводить підсумкову оцінку своєї дисертаційної роботи.

Висновки, що випливають з дисертаційної роботи Полковнікової К. Ю., переконливо обґрунтовані, викладені стисло, конкретно, виходять з поставленої мети та завдань роботи. Окремо хочу відмітити важливість для клініциста – невролога, нейрохіурurga висновка 8, де автор, статистично обґрунтавши, наводить предиктори незадовільної клінічної ефективності терапії та високого ризику несприятливого виходу (показник шкали GOSE < 6 балів при виписці хворого зі стаціонару), а саме – вихідний бал за WFNS при госпіталізації >2 ступеня, біологічний вік >60 років, топічна локалізація мішкоподібної аневризми - басейн передньої сполучної артерії, наявність паренхіматозного компоненту, рівень сироваткового копептину > 0,605 нг/мл, відповідно до оригінальної запатентованої автором методики і гіпонатріемія (Na сироватки крові <135 ммоль/л).

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в широкій клінічній практиці сформульовані автором грамотно, вони логічно завершують викладення матеріалу дисертації, всі аспекти роботи представлені чітко і конкретно.

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

Принципових зауважень до дисертаційної роботи не виникло. Робота добре продумана, оформлена акуратно. Клінічний матеріал проаналізовано адекватно, викладено цілісно. Поодинокі орфографічні помилки потребують усунення. В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор

навів ще достатньо велику кількість даних літератури щодо копептину для подальшого обговорення. Ці дані могли би бути перенесеними безболісно в огляд літератури, але це – право автора.

Виявлені недоліки ні в якому разі не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи Полковнікової К. Ю..

Вважаю за доцільне винести для наукової дискусії декілька запитань:

1. Які реактивні болові феномени частіше виявлялися у хворих на САК, які м'язово – тонічні контрактури превалювали в клінічній картині гострого періоду САК?
2. Виявлялися позаневрологічні ускладнення у обстежених Вами хворих на САК? Ваша тактика?
3. Яка локалізація множинних мішкоподібних аневризм відмічалась у обстежених хворих? Який відсоток склали хворі з множинними МА серед обстежених Вами хворих?

Висновок

Дисертаційна робота Полковнікової К.Ю. на тему «Особливості перебігу та прогнозу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп» є закінченням самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливe науково - практичне завдання щодо удосконалення діагностики та прогнозування кумулятивного ризику розвитку ускладнень субарахноїдального крововиливу шляхом комплексної оцінки та моніторингу клініко – інструментальних та лабораторних показників гострого періоду захворювання і має істотне значення для клінічної неврології.

Актуальність теми дисертаційної роботи, наукова новизна, обсяг проведених автором досліджень, їх теоретичне і практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Полковнікової К.Ю. відповідає спеціальності 14.01.15 – «Нервові хвороби», вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання

старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2014 №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук, як висококваліфікований лікар – невролог, за заданою спеціальністю.

Офіційний опонент

д.мед.н., професор кафедри медицини
невідкладних станів Національної
медичної академії післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

(В. І. Боброва)

