

ВІДГУК

офіційного опонента професора Литвиненко Наталії Володимирівни на дисертаційну роботу Рогози Світлани Володимирівни «Клініко-нейровізуалізаційна характеристика та прогнозування перебігу супратенторіальних внутрішньомозкових крововиливів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Актуальність обраної теми

На сучасному етапі перше місце серед неврологічних захворювань займають цереброваскулярні захворювання. У структурі захворюваності на цереброваскулярні захворювання найбільш важливе місце посідає мозковий інсульт. Щорічно від 100 до 120 тис. мешканців України вперше захворюють на мозковий інсульт, з них 35,5% пацієнтів мають працездатний вік. Внаслідок мозкового інсульту щорічно помирає до 40 тисяч жителів України, 20 тисяч втрачає працездатність. Високі показники смертності від мозкового інсульту в Україні в багатьох випадках обумовлені недосконалістю системи надання допомоги хворим з цією патологією, тому одним із шляхів вирішення даної проблеми є створення високотехнологічної допомоги хворим на судинно-мозкові захворювання (Міщенко Т.С., 2010-2016). Внутрішньомозкові крововиливи складають 10-15% всіх інсультів. На теперішній час залишаються нез'ясованими питання вивчення перебігу та лікування гострих спонтанних супратенторіальних крововиливів. Потребують уточнення питання впливу на клінічний перебіг геморагічного інсульту підвищення артеріального тиску та наявності гіперглікемії.

Великою проблемою залишається прогнозування функціонального виходу гострого періоду внутрішньомозкового крововиливу. При виділенні окремих предикторів, з якими пов'язаний несприятливий функціональний вихід з гострого періоду геморагічного інсульту (вік хворого, об'єм внутрішньомозкової гематоми, прорив крові в шлуночки, порушення свідомості, тощо), більшість відомих прогностичних шкал має обмежене

використання в практичній діяльності невролога через недостатню валідність.

Тому проблема, якій присвячена робота, що рецензується, має бути оцінена, як актуальна, важлива з теоретичної та практичної точки зору, оскільки присвячена комплексному вивченню внутрішньомозкового супратенторіального крововиливу на фоні артеріальної гіпертензії з визначенням особливостей його клінічних проявів, визначенням факторів, які впливають на перебіг захворювання та розвиток ускладнень.

Мета дослідження полягала у підвищенні якості діагностики та ефективності лікування гострих супратенторіальних внутрішньомозкових крововиливів (ВМК) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на підставі комплексного клініко-неврологічного обстеження.

Мета і 6 завдань роботи повинні бути визначені як такі, що відповідають актуальності проблеми, а об'єкт дослідження (ВМК в гострому періоді) та його предмет (клінічна картина, особливості перебігу та функціонального виходу гострого періоду, оптимізація лікування супратенторіального ВМК) – адекватні поставленим меті та завданням. Основні матеріали дисертаційної роботи були отримані при виконанні науково-дослідної роботи кафедри неврології НМУ імені О.О.Богомольця «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичні співставлення у хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу; оптимізація методів лікування та профілактики рецидиву», № держреєстрації 0114U001358.

Наукова новизна

У роботі вперше вивчені особливості клінічних проявів та перебігу гострого періоду супратенторіального ВМК у хворих на артеріальну гіпертензію, визначені їх взаємозв'язки з нейровізуалізаційними показниками. Автором встановлені особливості функціонального виходу гострого періоду супратенторіального ВМК на фоні стресової гіперглікемії (СГГ) та цукрового діабету (ЦД) II типу. Рогоза С.В. в своїй роботі визначила найбільш важливі прогностичні предиктори перебігу та функціонального

виходу ВМК у пацієнтів із артеріальною гіпертензією; обґрунтувала нову лікувальну тактику в гострому періоді супратенторіального ВМК з використанням цитіколіну.

Практичне значення роботи

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи автором розроблена доступна у використанні лікувальна програма для хворих із ВМК з використанням нейропротектора цитіколіну.

Результати дисертаційної роботи щодо визначення особливостей перебігу супратенторіального ВМК, виділення предикторів несприятливого функціонального виходу гострого періоду захворювання можуть бути використані в практичній діяльності невролога з метою оптимізації діагностичного процесу та лікувальної тактики.

Автором також встановлені особливості клінічного перебігу ВМК у хворих на ЦД та у хворих із СГГ, що дозволяє оптимізувати лікувальну тактику щодо ВМК у даної когорти пацієнтів.

Отримані результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичний процес неврологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, Київської міської клінічної лікарні №3, Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, навчальний процес кафедри неврології НМУ ім.О.О.Богомольця МОЗ України.

Оцінка змісту дисертації

Основний зміст роботи викладено на 160 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою і складається з вступу, огляду літератури, розділу описання матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень. Завершується робота аналізом та узагальненням результатів дослідження, висновками, практичними рекомендаціями та списком літературних джерел, який містить 233 найменування (28 - кирилицею та 205 - латиницею). Дисертаційна робота ілюстрована 21 рисунком, 33 таблицями. Матеріал коректно оброблений статично, правильно проаналізований.

У вступі чітко та лаконічно обґрунтована актуальність роботи, сформульована мета та відповідно їй 6 завдань дослідження.

У першому розділі на 25 сторінках представлений детальний огляд літератури, що стосується різних аспектів проблеми діагностики, лікування гострого супратенторіального ВМК на фоні артеріальної гіпертензії.

В підрозділі 1.1 автор на підставі існуючих літературних даних наголошує на ролі артеріальної гіпертензії у виникненні ВМК, особливо із глибокою локалізацією, що пов'язано із анатомо-морфологічними особливостями судин (лентикулостріарних, корково-медулярних). Дисертант вказує, що патогенез виникнення кортикального ВМК вивчений недостатньо (протилежні дані щодо артеріальної гіпертензії та амілоїдної ангіопатії). В огляді літератури автор ретельно обговорює клінічну картину медіальних, латеральних та змішаних глибоких ВМК, прориву крові в шлуночкову систему, кортикальних ВМК. Особливу увагу дисертант приділяє частим «руховим» проявам ураження таламічної ділянки.

В другому підрозділі дисертант обговорює питання патогенезу та клінічного перебігу ВМК на фоні артеріальної гіпертензії. Особливу увагу автор приділяє вивченню предикторів несприятливого виходу ВМК та доводить суперечливість існуючих даних на сучасному етапі розвитку ангіоневрології. Дисертант підкреслює невизначеність положень про патофізіологічні аспекти розширення ВМК, процеси відновлення неврологічних функцій в гострому періоді ВМК, взаємозв'язки клінічних та нейровізуалізаційних характеристик ВМК, об'єму ВМК та «стажу» артеріальної гіпертензії, ролі гіперглікемії в формуванні вазогенного набряку мозкової тканини при ВМК .

В третьому підрозділі автор обговорює сучасні підходи до лікування хворих в гострому періоді спонтанного ВМК на фоні артеріальної гіпертензії, обґрунтовує доцільність застосування нейропротекторної терапії в гострому періоді ВМК.

Розділ закінчується резюме із обґрунтуванням напрямку дослідження.

У другому розділі автором висвітлена клінічна характеристика обстежених пацієнтів та методи дослідження. В дисертаційній роботі використані сучасні загальноклінічні, неврологічні, інструментальні методи дослідження у 120 хворих на ВМК (основна група) та 45 хворих на ішемічний інсульт (контрольна група). Групи не відрізнялись за віком та тендерним розподілом, всі пацієнти страждали на артеріальну гіпертензію, у 23 (19,6%) пацієнтів основної групи та 9 пацієнтів (20%) контрольної групи було діагностовано ЦД II типу. В основній групі переважала глибока локалізація ВМК (64,2%) над кортикальною (35,8%).

Дисертант при виконанні дисертаційної роботи у хворих провела загально-клінічне обстеження, неврологічне обстеження з використанням сучасних шкал (шкали ком Глазго, NIHSS, шкала Ренкіна, індекс Бартел), лабораторне обстеження з визначенням стресової гіперглікемії при концентрації глюкози при госпіталізації понад 7,0 ммоль/л, інструментальне обстеження (СКТ чи МРТ головного мозку, ультразвукова доплерографія, транскраніальна доплерографія, МР-ангіографія).

Пацієнти із ВМК за призначеним лікуванням були розподілені на 2 групи: першу групу склали хворі на ВМК, які отримували препарат Цераксон в комплексному лікуванні (59 осіб), другу групу - хворі, які отримували комплексну терапію без застосування Цераксону (61 особа).

В роботі використані сучасні методи статистичної обробки.

Третій розділ присвячений клінічній характеристиці гострого супратенторіального ВМК у першу добу та клініко-нейровізуалізаційним співставленням (викладений на 20 сторінках друкованого тексту).

В підрозділі 3.1 автор зупиняється на особливостях клінічної картини супратенторіального ВМК в першу добу захворювання. Автор наголошує, що у 89,2% геморагічний інсульт виникав на фоні підйому артеріального тиску.

При цьому не встановлено зв'язку між значеннями артеріального тиску з об'ємом, локалізацією ВМГ, значеннями за шкалами ком Глазго та NIHSS.

Дисертант встановила певні відмінності клінічного перебігу ВМК в залежності від локалізації крововиливу. Показано, що серед клінічних проявів ВМК медіальної локалізації превалювали рухові порушення у вигляді парезів та паралічів, при латеральній локалізації глибоких гематом не спостерігалися симптоми ураження базальних ядер. Для глибоких гематом встановлено превалювання крововиливів малого розміру, які розташовувались в переважно в таламусі. Для гематом кортикальної локалізації було характерним гострий початок, виникнення менінгеальних та загально мозкових симптомів при прориві крові в шлуночки мозку. При змішаних кортикальних крововиливах частіше реєстрували порушення свідомості.

В підрозділі 3.2 дисертант проводить клініко-нейровізуалізаційні співставлення у хворих на гострий супратенторіальний ВМК в першу добу захворювання.

Автором встановлено статистично значущий кореляційний зв'язок між об'ємом гематоми та вихідним неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS при таламо-капсулярній, стріо-капсулярній, змішаній глибокій, ізольованій кортикальній та змішаній кортикальній локалізації. Прорив крові в шлуночкову систему встановлений у 33,3% пацієнтів і превалював при локалізації ВМК в таламусі та при розповсюдженні на дві та більше частки мозку, при цьому був залежний від розмірів ВМК і не залежав від локалізації крововиливу. набряк головного мозку візуалізовано у 85% пацієнтів із ВМК у перші години розвитку неврологічної симптоматики.

Не встановлено статистично значущого взаємозв'язку між об'ємом ВМК та статтю і віком пацієнтів. При цьому у хворих віком до 60 років та

більше 60 років переважали гематоми глибокої локалізації (65,4% та 66,2% відповідно).

Розділ 4 присвячений виявленню клінічних особливостей гострого супратенторіального ВМК на фоні цукрового діабету та стресової гіперглікемії (викладений на 12 сторінках тексту). У хворих без СГГ (55% пацієнтів) спостерігали тенденцію до глибокого розташування ВМК порівняно з пацієнтами зі СГГ. При цьому при СГГ у хворих ВМК розповсюджувався на дві та більше ділянки головного мозку. При СГГ та ЦД автором встановлено наявність більш тяжкого неврологічного дефіциту та зміщення серединних структур мозку порівняно з пацієнтами без СГГ. В основній та контрольній групах пацієнтів із СГГ встановлена статистично значуща різниця за показниками шкал коми Глазго (свідомість) та NIHSS (неврологічний дефіцит), концентрацією глюкози в крові, об'ємом вогнища. Рогоза С.В. на основі отриманих результатів наголошує, що відновлення втрачених функцій при ВМК у хворих із цукровим діабетом відбувається повільніше, ніж у пацієнтів із СГГ та без СГГ. Автор виявив більш тяжкий перебіг та збільшення летальних випадків при ВМК із СГГ у порівнянні з хворими без СГГ.

При наявності ЦД в основній та контрольній групах не виявлено статистично вірогідної різниці рівня глюкози в крові при достовірних відмінностях щодо свідомості, рівня неврологічного дефіциту, об'єму вогнища. Автор робить заключення про більш тяжкий перебіг ВМК порівняно з ішемічним інсультом у пацієнтів із СГГ та ЦД.

Проведений автором кореляційний аналіз не встановив кореляції між показниками концентрації глюкози та об'ємом ВМК, при цьому об'єм вогнища патологічної щільності достовірно превалував у пацієнтів основної групи.

Розділ 5 викладений на 22 сторінках тексту присвячений клінічним особливостям та прогнозуванню перебігу гострого періоду супратенторіального ВМК. Ретельний аналіз отриманих результатів щодо динаміки відновлення неврологічного дефіциту (1-21 доба захворювання) дозволили дисертанту зробити ряд певних заключень. Так, виживання пацієнтів було значно гіршим при ускладненні перебігу проривом крові в шлуночки мозку (встановлено зростання ризику настання летального наслідку у хворих на ВМК в 30 разів). Поряд із цим встановлено вірогідне статистично значуще підвищення розвитку летальних наслідків в гострому періоді супратенторіального ВМК при пригніченні свідомості менше 8 балів за ШКГ, тяжкості неврологічного дефіциту вище 15 балів за шкалою NIHSS, наявності лейкоцитозу вище $12,0 \cdot 10^9/\text{л}$, зміщенні серединних структур мозку більше за 6 мм, гіперглікемії вище 10 ммоль/л та об'єму ВМК більше за 50 мл. Дисертант не виявив статистично значущої залежності виживання хворих від віку та тендерних особливостей у пацієнтів із ВМК. Прогностична оцінка виживання хворих в гострому періоді ВМК залежала від наявності СГГ.

Розділ 6 присвячений аналізу перебігу та функціональним наслідкам гострого періоду спонтанного супратенторіального ВМК н фоні лікування (8 сторінок друкованого тексту). На основі отриманих результатів перебігу ВМК супратенторіальні локалізації при застосуванні цитіколіну в дозі 1000 мг щоденно на протязі 10-14 діб дисертант встановив різний функціональний вихід на 21 день захворювання в залежності від вихідного неврологічного дефіциту. Так, при легкому та тяжкому вихідному неврологічному дефіциті за шкалою NIHSS не було встановлено відмінностей ступені інвалідізації в обох групах хворих після лікування; при середньому неврологічному дефіциті в групі із застосуванням цитіколіну в комплексній терапії функціональне відновлення на 21 день хвороби було вірогідно вищим за показники в групі, де застосовано комплексну терапію без цитіколіну. Заслуговує на велику увагу статистично підтверджений висновок автору про

підвищення рівня виживання в групі з тяжким неврологічним дефіцитом при застосуванні цитіколіну в комплексній терапії супратенторіального ВМК.

В останньому розділі роботи проведено узагальнення матеріалу і його глибокий аналіз (17 сторінок друкованого тексту). Показано значення проведеного дослідження для розуміння механізмів розвитку, особливостей перебігу, функціонального відновлення ВМК супратенторіальної локалізації, особливо на фоні СГГ та ЦД 2 типу.

Детально обговорені питання особливостей клінічної картини у пацієнтів із глибоким та кортикальним ВМК, нейровізуалізаційні відмінності ВМК, залежність об'єму ВМК та прориву крові у шлуночкові систему від локалізації внутрішньомозкової гематоми, вплив СГГ та ЦД на перебіг ВМК в порівнянні з клінічним перебігом ішемічного інсульту. Автором ретельно обговорені питання відновлення неврологічних функцій залежно від локалізації та розмірів ВМК, ступеню неврологічного дефіциту на день дебюту захворювання, наявності СГГ та ЦД. Поряд із цим дисертантом обговорені критерії вірогідності настання летального наслідку в гострому періоді ВМК супратенторіальної локалізації. Автором доведена ефективність комплексного лікування із застосуванням цитіколіну протягом 10-14 діб в гострому періоді ВМК при середньому неврологічному дефіциті за шкалою NIHSS, що дозволяє широко використовувати запропоновану комплексну терапію з метою відновлення неврологічного дефіциту у даного контингенту пацієнтів. Розділ написаний дуже логічно із послідовним розглядом питань патогенезу, клінічного перебігу, відновлення функціонального дефіциту та обґрунтування принципів лікування супратенторіального ВМК.

На підставі проведених досліджень зроблено 8 висновків, які витікають із отриманих результатів, повністю відображають загальну суть сформульованих автором завдань, об'єктивно відбивають всі основні здобутки дослідження з підкресленням їх теоретичної та практичної значимості. Практичні рекомендації, які стосуються клініко-

нейровізуалізаційних співставлень при ВМК, виділення параметрів тяжкого перебігу ВМК для оцінки подальшого прогнозу функціонального відновлення, застосування цитіколіну у комплексній терапії ВМК при середньому вихідному неврологічному дефіциті логічно витікають із отриманих результатів та являються достатньо обґрунтованими. **Зауваження – практичні рекомендації №№ 2,4,5 недостатньо конкретизовані для використання в практичній діяльності лікаря-невролога.**

Всі основні положення дисертаційної роботи викладені в 12 публікаціях, серед яких 1 монографія, 7 статей у профільних фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття у провідному закордонному виданні. Результати дисертаційної роботи неодноразово доповідалися на міжнародних та регіональних конференціях.

Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації.

При проведенні аналізу дисертаційної роботи потрібно вказати на деякі (68, 79, 82, 107); в таблиці 5.2.1 не вказані групи порівняння щодо критерію Уіллоксона. Вказані зауваження несуттєві, не знижують оцінки дисертаційної роботи, що рецензується.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникають запитання, які потребують уточнення:

1. Чи всі пацієнти із супратенторальним ВМК були госпіталізовані в першу добу захворювання?
2. Чому в першу добу захворювання при ВМК спостерігали виключно міоз? Який механізм його розвитку?
3. Як можна оцінити збільшення поширеності ВМГ у пацієнтів при відсутності ССГ та ЦД при об'ємі крововиливу <30 – 60 см³ порівняно з групами із наявністю СГГ та ЦД?

4. Як можна пояснити збільшення ризику розвитку зміщення серединних структур головного мозку при СГГ?
5. Уточніть критерії сприятливого-несприятливого функціонального виходу за мШР у пацієнтів.
6. Чому відновлення неврологічного дефіциту у жінок старше 60 років відбувалося повільніше та без статистично значущої різниці порівняно з групою чоловіків відповідного віку?

Наведені питання носять дискусійних характер, не стосуються оцінки дисертаційної роботи, що рецензується.

Таким чином, на підставі всього викладеного вище можна дійти висновку, що дисертаційна Рогози Світлани Володимирівни «Клініко-нейровізуалізаційна характеристика та прогнозування перебігу супратенторіальних внутрішньомозкових крововиливів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією» за актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, адекватністю та сучасністю застосованих методів дослідження, коректністю їх аналізу, новизною отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю та цінністю практичних рекомендацій повністю відповідає вимогам до дисертацій на ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби, а С.В.Рогоза заслуговує на присудження ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

завідувач кафедри

нервових хвороб з нейрохірургією

та медичною генетикою ВДНЗУ

«Українська медична стоматологічна академія»

д. мед. н., професор

Н.В.Литвиненко