

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ГУ ЛНР «Луганский

государственный медицинский

университет имени Святителя Луки»

Доктор медицинских наук, профессор

Пустовой Ю.Г.



«24» февраля

2021 г.

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Ребровой Снежаны Алексеевны «Клинико-диагностические особенности субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва артериальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

#### **Актуальность избранной темы**

Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) является важной медицинской и социальной проблемой, поскольку наблюдается у лиц преимущественно молодого и трудоспособного возраста, имеет нередко тяжелые последствия, вызывая летальность и инвалидизацию. В этой связи, особо значимы вопросы ранней диагностики, разработки более эффективных методов лечения и профилактики данного контингента пациентов.

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении проблемы САК, существуют вопросы, требующие дальнейших исследований, к числу которых относят патогенез вазоспазма, отсроченной церебральной ишемии, гидроцефалии, изменения ряда биохимических параметров. Именно этим факторам отводят важную роль, влияющую на исход заболевания.

Актуальность избранной темы детально обоснована соискателем в I главе – обзоре литературы. При этом, указываются и другие причины целесообразности изучения САК, такие как врачебные ошибки при диагностике заболевания, корреляция распространенности САК и возраста пострадавших, сезонность, влияние циркадных пиков, курения и др..

Кроме того, вызывает к себе неоднозначное отношение ряд проблем, имеющих клиническое значение, к числу которых можно отнести высокую

госпитальную смертность при САК, особенно у женщин, их повторяемость, возникающие у пациентов когнитивные расстройства.

Интракраниальные артериальные аневризмы (АА), несмотря на невысокую распространенность до 1-5 % в общей популяции, представляют угрозу в плане разрыва и развития САК, поскольку являются частым симптомом дисплазии соединительной ткани стенок сосудов. Их рост почти в три раза констатируют у лиц, страдающих артериальной гипертензией на фоне приема антикоагулянтов, алкоголя.

Можно предположить, что актуальность темы диссертационной работы связана и с недостаточной изученностью патофизиологических механизмов постгеморрагических осложнений САК, таких как нестабильность в зоне разрыва, необходимость соблюдения эуволемии на начальном этапе заболевания, дифференцированное проведение эндоваскулярной облитерации или микрохирургического клипирования.

Наиболее серьезным и прогностически неблагоприятным патофизиологическим процессом последствий САК является церебральная ишемия, которая нередко способна к прогрессивности и не всегда связана с вазоспазмом, а может существовать независимо от него.

К тому же, отсутствуют лекарственные препараты, способные одновременно воздействовать на 2 механизма постгеморрагических осложнений - вазоспазма и церебральной ишемии.

Существуют определенные клинико-диагностические затруднения в случаях ранней диагностики заболевания при наличии у пациентов с САК «начальной умеренной головной боли», требующей особой настороженности.

Актуальным является и поиск перспективных диагностических и лечебных методик в остром периоде САК, направленных на раннее выявление как самого заболевания, так и «отсроченной церебральной ишемии», гидроцефалии, профилактику и лечение указанных осложнений, при этом обсуждается роль применения антагонистов кальция, альфа-адреналитиков.

Несомненно, все эти аспекты субарахноидального кровоизлияния важны, актуальны и требуют своего углубленного изучения, в связи с чем диссертантом была сформулирована цель исследования, направленная на улучшение диагностики САК и определения основных и прогностических критериев его исходов у лиц молодого и среднего возраста.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Под проспективным наблюдением находилось 143 пациента молодого и среднего возраста с САК вследствие разрыва артериальной аневризмы (АА).

В процессе исследования были использованы клинические с оценкой глубины неврологического дефицита (шкала Ханта-Хесса), тяжести САК (шкала WENS), стандартные биохимические (уровень гликемии, калия, глюкозо-калиевого соотношения), инструментальные (КТ-головного мозга, церебральная ангиография, УЗИ БЦА и ТКД) и статистические методы, позволившие объективно обосновать научные положения диссертационной работы.

При этом, автором был сделан акцент на информативность результатов инструментального обследования, аргументировавшего такие осложнения САК, как его массивность, степень выраженности внутримозговой гематомы, наличие и выраженность дислокационного синдрома, распространенность и выраженность ангиоспазма при разрыве АА.

Достоверность результатов ангиографии, как следует из III главы диссертации, заключается не только в 100 % визуализации интракраниальных АА, но и в установлении статистически значимых связей между локализацией аневризм, полом обследуемых, наличием существующей артериальной гипертензии и ИБС, выраженностью менингеальных признаков, уровнем гликемии и глюкозо-калиевого соотношения крови.

Представляет интерес и положение о преобладании IV типа вазоспазма в конкретный временной период (от 3 до 20 дней) развития заболевания, о наличии корреляций между данным видом осложнения САК и исследуемыми клиническо-лабораторными характеристиками.

Достоверность результатов КТ головного мозга основывается на многочисленных данных, подтверждающих варианты морфо-структурных изменений гематом. Автором отмечены существующие связи между массивностью САК и наличием артериальной гипертензии, выраженностью менингеальных признаков, преобладанием количества пациентов с IV типом кровоизлияния, возрастом пострадавших.

Установлена связь между осложнениями САК и оценивающимися демографическими, клиничко-лабораторными и инструментальными характеристиками у пациентов. При этом диссертант отметила, что на формирование дислокационного синдрома не оказывают влияния перечисленные параметры.

Между тем, для других клинических вариантов осложнений САК установлены статистически достоверные закономерности. В частности, определена достоверная связь между развитием гидроцефалии и возрастом пациентов, сопутствующей артериальной гипертензией, количеством баллов ШКГ, размером АА и массивностью САК.

Установлены коррелятивные связи между повторными САК и исследуемыми демографическими, клинико-неврологическими показателями.

Автором аргументированы результаты многочисленных ТКД исследований при их сопоставлении с данными церебральной ангиографии и КТ, которые выявили высокую частоту вазоспазма при САК, составившую 78,7 % наблюдений, которая определялась преимущественно у лиц с более ранним его началом и молодым возрастом. В свою очередь, выявляемая отсроченная церебральная ишемия также определена продолжительностью вазоспазма и его распространенностью.

Определены, на основании логистического регрессионного анализа, факторы риска комбинированной конечной точки, к которым отнесены: молодой возраст, наличие АГ и курение, уровни глюкозо-калиевого соотношения  $>25$ , размер АА 10 мм и  $>$ , развитие раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма с конкретными клиническими показателями по ШКГ, WFNS.

В совокупности, математическая обработка полученных данных дала возможность соискателю установить критерии прогнозирования исходов САК, что оказалось результативным, исходя из содержания IV, V глав диссертационной работы.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Анализируя особенности клинического течения САК, отмечена большая степень выраженности неврологического дефицита, тяжести САК, его неблагоприятный исход преимущественно у лиц молодого возраста, что вызывает к себе неоднозначное отношение, возможно, требует дальнейших исследований.

Определяемые лабораторные показатели у пациентов с САК молодого возраста характеризуются гипергликемией, гипокалиемией, изменением глюкозо-калиевого соотношения, связанных с более тяжелым и массивным кровоизлиянием, более продолжительным вазоспазмом и неблагоприятным исходом.

Установлены достоверные связи локализации и размера АА с полом пациентов и тяжестью САК. У пациентов молодого возраста преобладают более разнообразные клинико-морфологические формы гематомы, в сравнении с обследуемыми средней возрастной группы, а также определена высокая частота повторного САК, отсроченный церебральной ишемии и летальности.

Также у молодых лиц, в сравнении со средним возрастом значимо выше раннее начало и большая продолжительность вазоспазма.

Предложена методика определения комбинированной конечной точки, применяемая для прогнозирования исходов САК у пациентов разных возрастных групп, апробированная в практике.

Автором разработан оригинальный клинико-диагностический алгоритм при субарахноидальных кровоизлияниях у лиц молодого и среднего возраста. Кроме того, внедрены критерии прогнозирования исходов САК с включением клинико-неврологических, лабораторно-инструментальных показателей.

Достоверность данных, представленных в диссертационной работе, основывается на использовании современных, методологически проверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании адекватных, поставленным задачам, методиках и применении современных методов статистического анализа.

Положения, изложенные в диссертационной работе, построены на достаточно проверенных фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Материалы диссертации были представлены на многочисленных международных кворумах в 2018-2019 гг. Основные положения диссертационной работы обсуждены на заседаниях Республиканского общества невропатологов (2018-2019 гг.)

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы в Диссертационный Совет Д 01.026.06 на апробационном семинаре по нервным болезням ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: 6 статей, 5 из которых включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК ДНР, ЛНР для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней, и 3 тезиса в материалах конференций, конгрессов, форумов, 5 работ написано без соавторов.

Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений г. Донецка и ДНР, а также в педагогический процесс на кафедре детской и общей неврологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО для подготовки лекций, проведения занятий со слушателями курсов повышения квалификации и тематического усовершенствования по специальности «Неврология».

### **Заключение**

В диссертационной работе имеется ряд вопросов, требующих дискуссии и соответствующего пояснения:

1. Анализируя особенности наиболее часто встречающегося клинического симптома САК, головной боли, автор указывает на существование «умеренной», менее интенсивной головной боли, имитирующей мигрень. Как Вы расцениваете патогенез данного вида головной боли? Возможно она является преданевризматической стадией заболевания и требует медикаментозной профилактической коррекции?
2. В разделах диссертационной работы, посвященных клинко-диагностической характеристике пациентов с САК нет упоминаний об основных направлениях назначаемой им медикаментозной терапии (например, «принцип 3Г»). Как Вы это поясните?
3. Разработанный автором клинко-диагностический алгоритм прогнозирования исходов САК включает, наряду с инструментальными и лабораторные тесты – уровень гликемии, калия, глюкозо-калиевого соотношения. На основании чего Вы отдали предпочтение данным показателям и какова их информативность на практике?

Диссертационная работа Ребровой Снежаны Алексеевны «Клинко-диагностические особенности субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва артериальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста» является законченным научным исследованием, которое посвящено актуальной проблеме ангионеврологии, содержит оригинальные современные, адекватные поставленным задачам, диагностические методики, имеет научную новизну, существенное практическое значение и в полном объеме соответствует требованиям п.2.1. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г., № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Реброва Снежана Алексеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент д.м.н.,  
профессор, зав. кафедрой нерв-  
ных болезней и нейрохирургии  
ГУ ЛНР «Луганский государст-  
венный медицинский университет  
им. Святителя Луки»

г. Луганск



*Мироненко Т.В.*  
Заведующий  
Кадровым отделом  
ГУ ЛНР «ЛГМУ  
им. Святителя Луки»  
Коробкова С.И.

Т.В. Мироненко