

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Бельской Галины Николаевны на диссертационную работу Амелиной Инны Павловны «Сосудистое воспаление в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни

Актуальность избранной темы

Несмотря на проведение множества научно-практических исследований, целью которых является повышение уровня медицинской помощи, оказываемой пациентам с цереброваскулярными заболеваниями, уровень смертности и инвалидизации вследствие острых нарушений мозгового кровообращения по-прежнему остается высоким. Согласно многолетним статистическим данным, исключительно широкой распространённостью характеризуется ишемический инсульт (ИИ), представляющий собой одну из наиболее тяжёлых форм цереброваскулярных расстройств мозгового кровообращения. В последние десятилетия устойчивая тенденция к «омоложению» ИИ и его развитию в трудоспособном возрасте усиливает социально-экономическую значимость данной проблемы.

Независимо от того, что в настоящий момент времени происходит активное внедрение в клиническую практику современных методов нейровизуализации, позволяющих оценить патоморфологические зоны головного мозга, определение причины развития инсульта является затруднительным, и зачастую механизм его инициации остается неясным. При этом, в острейшем периоде, особенно при невыраженных симптомах, дифференциальный диагноз между ИИ и другими неврологическими заболеваниями представляет собой определенную сложность, что негативно сказывается на тактике ведения пациентов, оптимизации их лечения и профилактики. Это определяет поиск новых экспресс-диагностических тестов для выявления церебральной ишемии и дифференциации различных ее вариантов.

К настоящему времени одним из приоритетных направлений исследований в области неврологии является использование биологических маркеров плазмы крови. В отечественной и зарубежной литературе этому вопросу посвящено множество исследований, но большинство результатов противоречиво и часто не подтверждаются в повторных исследованиях. На сегодняшний день существует достаточно много различных показателей, рассматриваемых в качестве биомаркеров, но лишь немногие из них продемонстрировали практическое значение в диагностике и прогнозировании дальнейшего течения инсульта.

Современные представления о гетерогенности и мультифакториальности ИИ, предусматривают детальное изучение всех звеньев патогенеза, способствующих развитию острого нарушения мозгового кровообращения. По этой причине один биомаркер не может в достаточной степени отразить лежащую в основе развития инсульта патологию. Поскольку повышение концентрации провоспалительных медиаторов и маркеров эндотелиальной дисфункции является проявлением единого патологического процесса, в основе которого лежит сосудистое воспаление, тесно сопряженное с активацией системы гемостаза и повышенным риском тромбообразования, целесообразно их совместное изучение для выявления большей диагностической чувствительности. Учитывая тот факт, что первыми в очаг ишемии попадают нейтрофилы, их компоненты представляют особый интерес для исследования в острейшей фазе развития заболевания для оценки степени выраженности повреждения мозговой ткани

Таким образом, диссертационная работа И.П. Амелиной, целью которой является изучение маркеров сосудистого воспаления у больных в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения для ранней диагностики и прогноза течения заболевания, является актуальной и представляет научно-практический интерес.

Научная новизна основных результатов работы

Практическое значение представленной работы заключается в возможности проведения дифференциального диагноза между ишемическим инсультом и

транзиторной ишемической атакой у лиц с РКТ-негативными данными инфаркта мозга в острейшем периоде. Автором установлено, что у больных в ранней фазе ИИ уровень D-димера и нейтрофильного желатиназа-ассоциированный липокалина (NGAL) плазмы крови достоверно выше по сравнению с группой ТИА. Также выявлена положительная корреляционная связь между NGAL и D-димером в группе с ИИ, что подтверждает влияние воспалительного процесса на выраженность синдрома гиперкоагуляции у пациентов с инсультом. А отсутствие этой связи в группе с ТИА указывает на высокую специфичность данных параметров сосудистого воспаления для стойкой церебральной ишемии.

Помимо этого, результаты, полученные в ходе исследования, продемонстрировали новый подход к пониманию атеросклеротического процесса при развитии острого сосудистого события. Так как активность D-димера и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) плазмы крови статистически значимо коррелирует со степенью выраженности атеросклеротического процесса, измерение данных параметров сосудистого воспаления может способствовать прогнозированию, а также отражать риск развития ишемического инсульта у пациентов с ТИА.

Известно, для оценки прогноза любого заболевания определяющим фактором является состояние иммунной системы (резервного потенциала организма), от активности гемостатических клеток которой зависит исход возникшего патологического процесса. Полученные данные диссертационной работы четко показали, что для пациентов с положительной динамикой неврологической симптоматики характерна более значительная активация NGAL, и соответственно, нейтрофилов, ключевым компонентом которых он является. Следовательно, NGAL и активированные нейтрофилы в первые часы церебральной ишемии являются одними из факторов, в большой мере определяющими возможность разрешения инсульта. Поэтому данные параметры следует расценивать в качестве важных регуляторов дальнейшего прогрессирования воспалительного процесса после ИИ, повышенная активность которых в острейшей фазе заболевания может способствовать разрешению

постинсультного воспаления и восстановлению нарушенного гомеостаза. Это наблюдение подтверждает ключевое значение активации нейтрофилов и NGAL, как части острофазового иммунного ответа, в вопросах предикции острейшей фазы ИИ.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Практическая значимость исследования заключается в том, что измерение уровня D-димера и нейтрофильного желатиназа-ассоциированный липокалина (NGAL) плазмы крови может способствовать дифференциальной диагностике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения при КТ-негативном исследовании.

Результаты диссертационной работы И.П. Амелиной могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов по специальности «Нервные болезни».

Общая характеристика работы

Оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертационная работа Амелиной И.П. на тему: «Сосудистое воспаление в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения» - изложена на 181 листе машинописного текста, содержит 25 таблиц и 43 рисунка. Диссертация включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 68 отечественных и 233 зарубежных литературных источников, а также 3 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении автором отражена актуальность проблемы, определены цель научной работы и задачи, поставленные для достижения цели исследования.

Первая глава содержит обзор литературы, который отражает современные представления об изучаемой проблеме. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и подчеркивает осведомленность автора по различным направлениям темы исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, характеристики клинического материала исследования, методы статистического анализа. Статистическая обработка результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA) версия 6.

Третья глава посвящена детальной оценке результатов собственных исследований. Отдельные разделы отражают клиническую картину ИИ и ТИА в острейшем периоде, дополнительные методы обследования при диагностике изучаемых патологических состояний, анализ показателей активности маркеров сосудистого воспаления (менее 24 ч от начала развития заболевания), клинические примеры.

В главе четыре представлено обсуждение полученных в ходе исследования данных. В ней кратко и четко изложены основные результаты проведенной работы, показано их сравнение с данными современной литературы.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации, обоснованы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам научной работы.

Практические рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет применять их в практической деятельности.

Основные положения диссертации отражены в автореферате.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них: 4 статьи - в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа И.П. Амелиной представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В процессе выполнения работы автор изучил широкий диапазон литературных данных, посвященных роли сосудистого воспаления в патогенезе острых ишемических поражений мозга. Квалифицированный анализ достаточно обширного литературного материала обеспечил высокую аргументированность научных результатов проведенного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных и наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках. Их обоснованность определяется высоким методическим уровнем работы, тщательным отбором пациентов и достаточным объемом материала исследования (78 пациентов, из них: 39 пациентов - с ИИ и 39 – с ТИА. Группу контроля составили 30 практически здоровых донора-добровольца). Полученные в работе результаты соответствуют исходной цели и задачам исследования. В диссертационной работе проведена статистическая обработка данных в соответствии с общепринятыми современными методами статистического анализа. Таким образом, можно сделать вывод о том, что все полученные в работе результаты являются обоснованными.

Вопросы к работе

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник ряд вопросов для дискуссии:

1. Чем Вы объясните выявленный Вами феномен резкого снижения уровня фактора Виллебранда при ИИ, по сравнению с контрольной группой, что не соответствует большинству представленных данных из других исследований, отметивших его значительное повышение (Bongers T. N. et al., 2006; Hanson, E, 2011; Kraft, P., 2017, и др.)?

2. Проводили ли Вы анализ уровня биомаркеров сосудистого воспаления у наблюдаемых Вами больных инсультом в зависимости от приема статинов, поскольку известно, что статины обладают плеiotропным эффектом, включая противовоспалительный?

3. В приведенных Вами клинических примерах Вы рекомендуете дипиридамол (традиционный антиагрегант, индуктор интерферона) в качестве препарата с противовоспалительной активностью. На какие звенья патогенеза Вы предполагаете его влияние?

Замечания по диссертационной работе

1. Выводы 1 и 2 можно было бы объединить, поскольку они схожи. Вопросы являются уточняющими, не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенной автором работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Амелиной Инны Павловны «Сосудистое воспаление в острой фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения», выполненная под руководством д.м.н., профессора Соловьевой Эллы Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной задачи проведения дифференциального диагноза между ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой у лиц с РКТ-негативными данными инфаркта мозга в остром периоде инсульта, имеющей важное научное и практическое значение для неврологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от

02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г.), а ее автор Амелина И.П. достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Заведующая многопрофильным клинико-диагностическим центром
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научный центр неврологии"
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
(шифр специальности 14.01.11.- нервные болезни)
доктор медицинских наук, профессор

Г.Н. Бельская

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г.Н. Бельской

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научный центр неврологии"
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
кандидат медицинских наук



А.Н. Евдокименко

2021 г.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80; тел. 8(495) 490-22-02; E-mail: center@neurology.ru