

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
руководителя 2-го неврологического отделения,
главного научного сотрудника ФГБНУ «Научный центр неврологии»
Максимовой Марины Юрьевны
на диссертационную работу Романенко Анны Владимировны
«Особенности сосудистого воспаления и гемостаза в острейшем периоде
ишемического и геморрагического инсультов»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.24. Неврология**

Актуальность темы

Инсульт является ведущей причиной инвалидности и одной из ведущих причин смертности. Основной целью лечения острого ишемического инсульта является восстановить мозговой кровоток в первые 4 часа после появления симптомов. Лечение геморрагического инсульта включает в себя удаление внутричерепных тромбов или внутримозговой гематомы, посредством инвазивной хирургии. Двумя основными подходами к лечению являются внутривенный тромболизис и внутрисосудистая внутричерепная тромбэктомия, однако, оба этих метода имеют узкий эффективный диапазон.

Все больше данных показывают важную роль иммунной системы в патофизиологических процессах после церебрального ишемического повреждения. После острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) возникает вторичное нейровоспаление, которое одновременно способствует дальнейшему повреждению, приводящему к гибели клеток. Инсульт также связан с повышением системных маркеров активации эндотелия и окислительного стресса, а также изменениями гемостаза и гемореологии в острейшем периоде.

Несмотря на то, что в настоящее время происходит активное внедрение в клиническую практику современных методов нейровизуализации для

диагностики инсульта, определение причины развития инсульта и типа ОНМК является не всегда возможным. Использование чувствительных и специфических биомаркеров центральной нервной системы, связанных с повреждением головного мозга, а именно с ишемическим и геморрагическим инсультами, может значительно повлиять на диагностику, текущее лечение инсульта, а также улучшить прогноз заболевания.

Таким образом, тема диссертационной работы Романенко А.В., целью которой является выявление клинической и прогностической значимости изменений параметров гемостаза и сосудистого воспаления при ишемическом и геморрагическом инсультах в острейшем периоде для диагностики и объективизации прогноза заболевания, является актуальной и перспективной и представляет научно-практический интерес.

Научная новизна основных результатов работы

Для оценки особенностей влияния параметров сосудистого воспаления и гемостаза у пациентов в острейшем периоде ОНМК автором на обширном материале изучены маркеры окислительного стресса (PON1, Apo A1), провоспалительные маркеры (МПО, СРБ), маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза (D-димер, VWF, ADAMTS13, адипонектин), а также маркер повреждения нервных клеток (GFAP).

Значимость полученных в диссертационной работе результатов заключается в дополнении дифференциальной диагностики инсульта, своевременной оценке тяжести течения острых форм нарушения мозгового кровообращения, получении новых сведений о возможном вкладе в риск развития летального исхода ишемического и геморрагического инсультов, таких параметров как провоспалительные маркеры, маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, параметров гемостаза и маркера повреждения нервных клеток, что может способствовать дальнейшему повышению качества ведения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

Автором в ходе исследования, было установлено, что у пациентов в острейшем периоде геморрагического инсульта определялся повышенный уровень GFAP и Аро А1 и сниженный уровень PON1 в плазме крови в сравнении с пациентами с ишемическим инсультом.

Помимо этого, результаты, полученные в исследовании, продемонстрировали, что у пациентов в острейшей фазе сосудистого поражения мозга определялось повышение провоспалительных медиаторов - МПО, СРБ; маркера повреждения нервных клеток – GFAP; маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза – D-димер, VWF, ADAMTS13, адипонектин; изменение содержания маркеров окислительного стресса – PON1, Аро А1, что указывает на признаки прогрессирующего сосудистого воспаления, усиливающие дальнейшее развитие церебральной ишемии.

Для оценки прогноза инсульта важное значение является состояние иммунной системы и активность гемостатических клеток. Одними из главных предикторов риска летального исхода являются исходный объем внутримозговой гематомы и объем повреждения головного мозга. Автором была обнаружена взаимосвязь между уровнем Д-димера и объемом исходной внутримозговой гематомы, а также с размером инфаркта головного мозга, где его уровень был значительно выше у пациентов с большим объемом внутримозговой гематомы и повреждением головного мозга. Степень тяжести неврологических нарушений также была взаимосвязана с повышенным уровнем Д-димера. Это подтверждает, что повышение концентрации Д-димера в плазме крови в первые 24 часа от начала инсульта – отражает степень тяжести состояния и неврологических нарушений, либо его влияние на увеличение тяжести течения заболевания.

Полученные данные диссертационной работы показали взаимосвязь между высокими уровнями Д-димера, СРБ, МПО, GFAP определяемыми в первые 24 часа от начала заболевания и летальным исходом у больных с ишемическим и геморрагическим инсультами в острейшем и остром периоде,

что подтверждает выраженное нарушение функции эндотелия и воспаление сосудистой стенки, которые могут способствовать неблагоприятному исходу.

Также были разработаны комплексные многомерные прогностические модели, с помощью проведения логистического регрессионного анализа, для определения вероятности развития летального исхода и дифференциальной диагностики у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Практическая значимость исследования заключается в представленной в работе клинико-биохимической модели, которая позволяет прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода в острейшем и остром периоде ИИ и ГИ. А также, в возможности создания нейропанели, в состав которой войдут маркеры окислительного стресса (PON1, Apo A1) и маркер повреждения нервных клеток (GFAP) в плазме крови, что позволит дополнить дифференциальную диагностику инсульта в острейшей фазе сосудистого поражения мозга.

Своевременной оценке тяжести течения острого нарушения мозгового кровообращения и назначения патогенетической терапии может способствовать мониторинг показателей сосудистой воспалительной реакции, ассоциированной с окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, что даст возможность воздействовать на выраженность данных патологических состояний.

Результаты диссертационной работы А.В. Романенко могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов по специальности 3.1.24. Неврология.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии (ВАК), материал четко и логически структурирован. Диссертационная работа Романенко А.В. на тему «Особенности сосудистого воспаления и гемостаза в острейшем периоде

ишемического и геморрагического инсультов» - изложена на 183 страницах машинописи, состоит из оглавления, введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 31 рисунком. Список литературы включает 301 источника (53 отечественных и 248 зарубежных литературных источников, 3 собственных публикации автора, по теме диссертационной работы).

Изложенные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации полностью отражают содержание работы и основываются на статистически обработанных данных.

Выводы и практические рекомендации убедительно аргументированы и вытекают из анализированного материала.

Автореферат традиционно оформлен в соответствии с установленным государственным стандартом, содержит все основные разделы диссертации, изложен на 24 страницах. В автореферате в достаточном объеме представлены литературные данные, характеризующие актуальность исследования.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации, из них 6 статей, опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науке и высшего образования Российской Федерации.

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

Диссертационная работа А.В. Романенко представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В процессе выполнения работы автор изучил

широкий диапазон литературных данных, посвященных сосудистому воспалению и активации системы гемостаза в патогенезе ишемического и геморрагического инсультов. В исследовании участвовало 151 пациент (70 пациентов с ишемическим инсультом, 51 пациент с геморрагическим инсультом, 30 практически здоровых доноров-добровольцев в возрасте от 18 до 35 лет), что является достаточным для получения достоверных результатов. Исследование велось проспективно и имело современный дизайн. В работе четко сформулирована цель исследования, грамотно поставлены задачи, решение которых, несомненно, позволило выполнить завершённое научное исследование. Обзор литературы выполнен с учетом новейших исследований. Статистический анализ проведен с применением современных статистических методов. Выводы и практические рекомендации изложены четко, логично вытекают из материалов работы, обоснованы полученными результатами и соответствуют поставленной цели и задачам. Поэтому можно сделать вывод о том, что все полученные в работе результаты являются обоснованными.

Замечаний критического характера к представленной работе нет. В тексте диссертации и автореферата встречаются единичные опечатки и стилистические неточности. Однако, указанные замечания не носят принципиального характера и не уменьшают ценности проведённого научного исследования.

Заключение

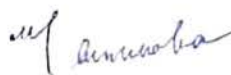
Таким образом, диссертация Романенко Анны Владимировны «Особенности сосудистого воспаления и гемостаза в острейшем периоде ишемического и геморрагического инсультов», выполненная под руководством д.м.н., доцента Соловьевой Эллы Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи проведения дифференциальной диагностики инсульта, своевременной оценке тяжести течения острых форм нарушения мозгового кровообращения, получении

новых сведений о возможном вкладе в риск развития летального исхода ишемического и геморрагического инсультов в первые 24 часа, имеющие важное научное и практическое значение для неврологии.

По своей научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям изложенным в п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Романенко Анна Владимировна, заслуживает присвоения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Профессор, главный научный сотрудник,
руководитель 2-го неврологического отделения
ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
доктор медицинских наук, профессор



М.Ю. Максимова

Даю согласие на сбор и обработку личных данных

М.Ю. Максимова



Подпись доктора медицинских наук, профессора М.Ю. Максимовой заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр неврологии»
кандидат медицинских наук



Д.В. Сергеев

«12» 11 2024 г.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр неврологии». 12536, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.
Телефон: +7 (495) 490-22-02. E-mail: center@neurology.ru