

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, главного научного сотрудника неврологического отделения, профессора кафедры нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Воробьевой Ольги Владимировны 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 избранной темы

На современном этапе проблема цереброваскулярных заболеваний продолжает занимать одно из первых мест в клинической неврологии. Все больше людей молодого возраста подвергаются цереброваскулярной патологии, тем самым расширяя возрастные границы в сторону омоложения инсульта. Несмотря на значительные достижения в лечении и диагностики инсульта, клиницисты часто сталкиваются с трудностями по ведению пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Уровень заболеваемости системы кровообращения в Российской Федерации остается по-прежнему высоким, а среди причин смертности – инсульт продолжает занимать ведущие позиции, что ложится тяжелым бременем на экономику страны, в связи с затратами на лечение, медицинскую реабилитацию и расходы в сфере производства.

На сегодняшний день диагностика острого нарушения мозгового кровообращения базируется на неврологическом дефиците при клинико-неврологическом обследовании пациента и данных методов нейровизуализации, однако в острейшем периоде, особенно при невыраженных симптомах, дифференциальный диагноз между инсультом и другими неврологическими заболеваниями представляет собой определенную сложность, что негативно сказывается на тактике ведения пациентов. В силу ряда ограничений данных методов и узкого терапевтического окна для

медикаментозной коррекции встает вопрос о поиске экспресс-диагностических тестов для выявления острого нарушения мозгового кровообращения и дифференциации различных его вариантов. Поэтому с учетом гетерогенности заболевания необходимым становится детальное изучение его основных патогенетических процессов.

Согласно данным многих авторов важнейшими патологическими феноменами, которые вызывают деструктивные изменения мозговой ткани являются иммунные реакции и воспалительные процессы, инициированные ишемией. Повышение в крови пациентов концентрации провоспалительных медиаторов, маркеров окислительного стресса, а также маркеров повреждения эндотелия, является проявлением единого патологического процесса, в основе которого лежит сосудистая воспалительная реакция, тесно сопряженная с активацией системы гемостаза. По этой причине определение маркеров данных процессов с целью оценки степени их выраженности может помочь в ранней диагностике острого нарушения мозгового кровообращения, дифференциации различных его вариантов и современным стратегиям терапии.

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

Автором работы с помощью клинико-неврологического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследований были установлены патофизиологические закономерности сосудистого воспаления и параметров гемостаза у лиц с разным типом острого нарушения мозгового кровообращения в острейшем периоде.

В исследовании было отмечено, что у пациентов в острейшей фазе сосудистого поражения мозга имеются признаки прогрессирующего сосудистого воспаления, которое усиливает дальнейшее развитие церебральной ишемии. Это подтверждается повышением провоспалительных медиаторов - МПО, СРБ; маркера повреждения нервных клеток - GFAP; маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза - D-димер, VWF, ADAMTS13, адипонектин; изменением содержания маркеров окислительного стресса - PON1, Apo A1.

Также автором установлено, что у больных в острейшем периоде геморрагического инсульта уровень GFAP и Apo A1 плазмы крови достоверно выше по сравнению с группой с ишемическим инсультом, уровень PON1 был достоверно ниже в группе с геморрагическим инсультом в сравнении с группой с ишемическим инсультом, что позволяет проведение дифференциального диагноза между ишемическим и геморрагическим инсультом у больных с острым нарушением мозгового кровообращения в первые 24 часов от начала заболевания.

Кроме того, автором была обнаружена взаимосвязь между повышенным уровнем Д-димера и объемом исходной внутримозговой гематомы, а также с размером инфаркта головного мозга. Уровень Д-димера был сопоставим и с развившимся неврологическим дефицитом. Это подтверждает, что повышение концентрации Д-димера отражает гиперкоагуляцию и может считаться плохим прогностическим фактором.

Инсульт вызывает мощный воспалительный каскад в головном мозге, а также изменением системы гемостаза. В связи с этим важное значение в оценке прогноза ишемического и геморрагического инсультов является состояние иммунной системы и активность гемостатических клеток. Полученные данные диссертационной работы показали взаимосвязь между высокими уровнями Д-димера, СРБ, GFAP, МПО, 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 ишемического и геморрагического инсультов. 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

Текст диссертации изложен 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). Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии (ВАК), материал четко и логически структурирован.

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

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

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 науки 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 121 пациент (70

пациентов с ишемическим инсультом, 51 пациент с геморрагическим инсультом) и 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.

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 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г.), 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 кафедры нервных болезней ИПО

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор



О.В. Воробьева

Подпись д.м.н., профессора О.В. Воробьевой заверяю

Ученый секретарь Ученого совета

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор



О.Н. Воскресенская

«06» _____ /1/ 2024 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Рабочий телефон: 8(499)248-53-83

E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru