

## **Отзыв официального оппонента**

**руководителя неврологического отделения, заведующего кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктора медицинских наук, профессора Котова Сергея Викторовича на диссертационную работу Губановой Марии Владимировны «Клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертация Губановой М.В. посвящена одной из новых и потому малоизученных и недостаточно освещенных в литературе проблем цереброваскулярных заболеваний – диссекции магистральных артерий головы. Актуальность проблемы определяется и ее социальным аспектом – развитием, как правило, в молодом трудоспособном возрасте. В последние годы благодаря широкому применению в клинике нейровизуализации стало очевидным, что диссекция является довольно частой, а не раритетной патологией, как это считалось ранее. Она служит не только основной причиной ишемического инсульта в молодом возрасте, но может проявляться изолированной шейной/головной болью. Основной причиной диссекции магистральных артерий головы (МАГ) является «слабость» сосудистой стенки, обусловленная, согласно морфологическим исследованиям, проведенным в ФГБНУ НЦН, ее дисплазией. Предполагается, что причиной дисплазии является митохондриальная цитопатия, которая при электронной микроскопии биоптатов кожи и мышц была обнаружена в клетках их артерий. Последнее обстоятельство, а также наличие у части больных клинических признаков



слабости соединительной ткани (СТ), позволили автору предположить, что дисплазия имеет генерализованный, а не локальный характер. Это явилось обоснованием целенаправленного изучения клинических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у больных с диссекцией МАГ, что имеет важное значение при распознавании диссекции как причины ишемического инсульта в молодом возрасте и острого цервико-цефалгического синдрома, а также для их оценки как факторов риска развития диссекции. Более того, наличие головной боли в анамнезе более чем у половины больных с диссекцией МАГ, которая феноменологически чаще всего не соответствует первичной головной боли, ставит вопрос о ее происхождении и связи с ДСТ.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности темы диссертации Губановой Марии Владимировны «Клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий» и ее научной новизне и практической значимости.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация построена по классическому плану, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы.

Во введении раскрыта актуальность выполненной работы, ее цель и задачи отражены ее новизна и практическая значимость.

Первая глава посвящена обзору литературы по исследуемой теме, где автор продемонстрировала глубокое знание предмета изучения.

Во второй главе представлены сведения о материалах (82 больных с диссекцией МАГ, верифицированных с помощью нейровизуализации, и клинически проявившейся инсультом или изолированным цервико-цефалгическим синдромом, группа здорового контроля) и методах проведенных исследований (лабораторных и нейрофизиологических – ЭЭГ, ЗВП, игольчатая ЭМГ).



В третьей главе содержатся результаты собственных исследований. Автором показано, что важным этиологическим фактором развития диссекции ВСА и ПА является ДСТ. При наличии 4 основных и 2 дополнительных признаков ДСТ возможность диагностировать диссекцию МАГ составляет 91%. Показано, что развитие ИИ и изолированного цервико-цефалгического синдрома вследствие диссекции МАГ ассоциируется с повышением уровня в крови таких биомаркеров ДСТ как ММП-9, ТИМП-1, сульфатированные гликозаминогликаны, орозомукоид. Повышение биомаркера первичной митохондриальной патологии – ФРФ-21 у больных с диссекцией ВСА и ПА согласуется с гипотезой о патогенетическом значении митохондриальной недостаточности в развитии дисплазии артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции. С помощью дискриминантного анализа автором была показана возможность диагностирования диссекции как причины ИИ или острого цервико-цефалгического синдрома по одновременному присутствию в диагностических титрах ФРФ-21 и ММП-9. Автором установлено наличие головных болей в анамнезе более чем у половины больных с диссекцией ВСА и ПА. Сравнительный анализ ЭЭГ и ЗВП у этих больных и в группе сравнения с мигренью позволил автору показать, что центральные механизмы, а именно гиперчувствительность нейронов, играющая ключевую роль в генезе мигрени, не вовлечены в патогенез анамнестической ГБ у больных с диссекцией. Предположена связь головной боли с дисплазией кранио-цервикальных артерий.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов и построена на сопоставлении собственных данных с результатами исследований, проведенных за рубежом.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из результатов исследования.

Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании



автором анализируемой проблемы и овладении методологией научного исследования.

### **Цель исследования**

Изучение клинических и лабораторно-инструментальных признаков дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

Достоверность полученных автором результатов достигнута благодаря достаточному клиническому материалу, применением адекватных клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования, тщательной статистической обработке полученных данных с применением комплекса современных математических методов.

В результате исследования были получены новые данные, касающиеся признаков дисплазии СТ у больных с диссекцией МАГ. Автором выделены клинические признаки ДСТ, ассоциирующиеся с диссекцией МАГ, которые можно рассматривать как факторы риска ее развития; выявлены статистически значимые изменения показателей крови, отвечающих за гомеостаз и повреждение соединительной ткани (повышение ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов, орозомукоида), установлены их пороговые значения, которые можно использовать как референсные при оценке дисплазии СТ, предрасполагающей к диссекции МАГ.

Впервые в мире у больных с диссекцией ВСА и ПА выявлено повышение уровня ФРФ-21 –чувствительного биомаркера первичной митохондриальной цитопатии.

Впервые проведено сравнительное электрофизиологическое исследование (ЭЭГ, ЗВП) у больных с диссекцией и головной болью в анамнезе с одной стороны, и мигренью, с другой стороны. Это позволило автору прийти к выводу о роли дисплазии стенки кранио-церебральных артерий в генезе анамнестической головной боли у больных с диссекцией и незначимости

центральных механизмов, играющих ключевую роль в генезе мигрени. Сделан вывод о том, что головные боли в анамнезе у больных с диссекцией МАГ являются фактором риска ее развития.

### **Научная и практическая значимость**

В результате проведенного исследования были выделены 4 основных клинических признака ДСТ (наличие головной боли в анамнезе, артериальная гипотония, склонность к кровоподтекам и широкие атрофические рубцы на коже после ее повреждения) и 2 дополнительных признака (тонкая, просвечивающая кожа, носовые кровотечения, голубые склеры, склонность к запорам, арковидное небо), строго ассоциирующиеся с диссекцией ВСА и ПА. Выявлено повышение биохимических маркеров гомеостаза и повреждения соединительной ткани (ММП-9, ТИМП-1, сульфатированных гликозаминогликанов, гидроксипролина, орозомукоида) у больных с диссекцией ВСА и ПА, подтверждающее роль дисплазии СТ в развитии слабости артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции. Впервые обнаружено повышение уровня ФРФ-21 – чувствительного биомаркера первичной митохондриальной патологии, что согласуется с гипотезой митохондриальной цитопатии как причины дисплазии СТ. Наличие клинических признаков ДСТ у больных с ГБ, не удовлетворяющей критериям мигрени, позволяет предполагать роль дисплазии стенки кранио-церебральных артерий в ее генезе, что, в свою очередь, определяет направление лечебной тактики.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен патент на изобретение Регистрационный № 2017134084. Работа апробирована на заседании сотрудников первого, второго, третьего, шестого неврологических



отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ «Научного центра неврологии» 20 июля 2018г., а также на международных (European Stroke Conference, International Stroke Conference, The 4th European Stroke Organisation Conference, 4th Congress of the European Academy of Neurology) и российских конференциях (Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, XX Юбилейный конгресс «Давиденковские чтения»).

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации М.В. Губановой соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе М.В. Губановой нет.

### **Заключение**

Диссертация Губановой Марии Владимировны на тему «Клинические и лабораторно-инструментальные признаки дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством д.м.н. Добрыниной Л.А. и к.м.н. Шабалиной А.А является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – установление клинических, лабораторно-инструментальных признаков дисплазии соединительной ткани у

больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий, что имеет большое практическое и теоретическое значение для неврологии.

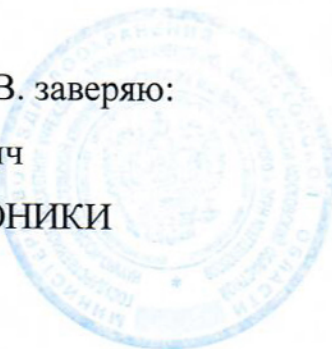
По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Губанова Мария Владимировна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – Нервные болезни.

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор,  
 Руководитель неврологического отделения,  
 Заведующий кафедрой неврологии ФУВ  
 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
 129110 г.Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 10  
 Тел.: +7(495) 681-93-90  
 E-mail: moniki@monikiweb.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Подпись д.м.н., проф. Котова С.В. заверяю:

Куликов Дмитрий Александрович  
 Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ  
 им. М.Ф. Владимирского, к.м.н  
 «17» сентября 2018 г.



*[Handwritten signature in blue ink]*