

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Захарова Владимира Владимировича на диссертационную работу Москвичевой Александры Станиславовны «Ишемический инсульт в артериях каротидной системы у женщин (клинико-ультразвуковое исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 - Нервные болезни; 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационной работы

Цереброваскулярные заболевания занимают лидирующее место среди причин смертности и инвалидизации женского населения, как в России, так и во всем мире. Среди женщин возрастной прирост встречаемости нарушений мозгового кровообращения (НМК) наблюдается на 10 лет позже, чем среди мужчин, и связан с наступлением перименопаузального периода. Доказано, что в патогенезе НМК у женщин ключевую роль играет снижение протективной роли репродуктивных стероидов и метаболические нарушения, связанные с дефицитом эстрогенов у женщин, характерны для менопаузы. Отмечается влияние и других факторов риска (артериальная гипертония, курение, дислипидемия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий).

Фундаментальным подходом в профилактике НМК является стратификация профилактических мероприятий с учетом гендерных различий. Изучение гендерных особенностей НМК приводит к пониманию ключевой роли гормональных изменений в патогенезе НМК у женщин.

Более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в период менопаузы, по сравнению с мужчинами, принято объяснять утратой «защитной функции» эстрогенов, способствующих в репродуктивном периоде замедлению темпов прогрессирования атеросклероза и повышающих функциональную активность эндотелия сосудистой стенки.

Инструментальным методам оценки сосудистой стенки в связи с их доступностью, безопасностью и функциональными возможностями в настоящее время уделяется особое внимание. Благодаря относительной распространенности, простоте выполнения и высокой информативности при наличии соответствующей квалификации оператора, ультразвуковые исследования могут использоваться как с профилактической целью, для выявления предикторов развития неблагоприятных сосудистых событий в будущем, так и при состоявшемся НМК с целью уточнения его генеза, оценки прогноза, выбора лечебной тактики.

Целью настоящего исследования являлось уточнение особенностей факторов риска, тромбогенного потенциала, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы у женщин. Диссертацион-

ное исследование Москвичевой Александры Станиславовны актуально и имеет высокую медико-социальную практическую значимость.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Были проанализированы результаты комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования 84 пациентов. В качестве объекта исследования выступила группа из 56 женщин с ишемическим инсультом (медиана возраста составила 67 лет); группой сравнения были выбраны 28 мужчин с ишемическим инсультом; 30 женщин и 15 мужчин с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью без острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.

Исследование выполнено на современном научном уровне, четко сформулированы цель и задачи, представлен детальный анализ полученных данных. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты, характеризуются новизной и представляют несомненный интерес.

Автором определены основные факторы риска и уточнены причины развития ишемического инсульта у женщин. Впервые проведена оценка ультразвуковых показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки общей сонной артерии и пристеночного напряжения сдвига сосудистой стенки у женщин с ишемическим инсультом. Определены механизмы влияния и установлена связь между менопаузой, усилением тромбогенной активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки у женщин с различными подтипами ишемического инсульта. Выявлен фактор, имеющий самостоятельное значение в развитии атеротромботического инсульта у женщин – менопауза.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подтверждается достаточным объемом исследования, использованием в работе современных ультразвуковых методов исследования, а также достоверностью статистического анализа полученных данных.

Ценность для науки и практик диссертационной работы

Автором установлена совокупность наиболее информативных показателей реологических и гемостатических нарушений, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемическом инсульте у женщин. К ультразвуковым характеристикам отнесены повышение жесткости, снижение пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия сосудистой стенки. Определение этих параметров представля-

ется весьма важным в первичной и вторичной профилактике инсульта, диспансеризации пациентов с цереброваскулярной патологией.

Теоретическое значение работы заключается в возможности уточнения благодаря полученным результатам причин ишемического инсульта у женщин при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Кроме того, представлены доказательства влияния гормонального статуса в патогенезе ишемического инсульта у женщин. Показана роль реологических, гемостатических нарушений и структурно-функциональных изменений сосудистой стенки при по данным лабораторных и инструментальных методов исследования при ишемическом инсульте у лиц женского пола.

Оценка содержания диссертации, её завершенности

Работа представлена на 156 страницах машинописного текста, включает 44 таблицы, 3 рисунка и 7 математических формул. Структура диссертации классическая. Диссертация содержит следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения.

Цель исследования четко сформулирована, полностью раскрывается содержанием диссертации.

«Введение» содержит обоснование актуальности темы, формулировку цели и задач, положений, выносимых на защиту, новизны исследования, теоретической и практической значимости. Далее следует обзор литературы, написанный достаточно полно с учетом данных исследований последних 15 лет.

В разделе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, охарактеризованы группы больных, применявшиеся методы исследования и статистической обработки данных.

Выраженность неврологических нарушений оценивалась с помощью шкалы инсульта Национальных Институтов Здоровья, функциональных возможностей – при помощи индекса Бартел и модифицированной шкалы Рэнкина. Определение гормонального статуса в сыворотке крови проводилось на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens; США). Согласно рекомендациям Международного общества по изучению менопаузы у женщин, уровень ФСГ < 30 мМЕ/мл соответствует фертильному периоду, уровень ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл – периоду менопаузы и снижению уровня эстрогенпродуцирующей функции яичников.

Исследование показателей гемостаза проводилось на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США), реологических характеристик эритроцитов -

на лазерном агрегометре LORRCA (Нидерланды). Ультразвуковые методы исследования включали в себя: 1) дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий; 2) ультразвуковую оценку упруго-эластических свойств стенки общей сонной артерии; 3) проведение ультразвуковой «манжеточной» пробы для оценки вазомоторной функции эндотелия сосудистой стенки плечевой артерии. Раздел не вызывает возражений.

В главе «Результаты собственных исследований» автором последовательно излагается решение каждой из поставленных задач.

Автором изучены факторы риска, причины развития, реологические, коагулологические и биохимические характеристики крови, раскрыты особенности структурных и функциональных изменений сосудистой стенки по данным ультразвукового исследования при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы у женщин.

У женщин, по сравнению с мужчинами, выявлены более низкие уровни фибриногена, Д-димера и МНО. При исследовании кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также деформируемости эритроцитов выявлены более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов (Ts) и более высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) в группе мужчин (9,10 сек против 11,33 сек; $p=0,015$ и 750 сек^{-1} против $237,5 \text{ сек}^{-1}$; $p=0,005$, соответственно). Т.е. время образования трехмерных агрегатов (Ts) короче, а прочность эритроцитарных агрегатов выше у мужчин. Уровень гомоцистеина оказался более высоким в группе женщин (21,10 мкмоль/л против 19,09 мкмоль/л; $p=0,001$). В группе женщин с ишемическим инсультом уровень холестерина и ЛПНП повышены в большей степени относительно соответствующих показателей в группе мужчин (6,40 ммоль/л против 4,75 ммоль/л; $p=0,0006$ и 2,11 ммоль/л против 1,78 ммоль/л; $p=0,019$). При ишемическом инсульте у женщин чаще, чем у мужчин, встречалось утолщение комплекса интима-медиа (44,6% против 14,3%; $p=0,007$) без атеросклеротических бляшек. У мужчин, напротив, чаще выявлялся атеростеноз артерий каротидной системы (85,7% против 55,4%; $p=0,043$) и исключительно в группе мужчин встречались стенозы высокой степени – более 70%.

Впервые установлена взаимосвязь между менопаузой, показателями тромбогенной активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки при различных подтипах ишемического инсульта у женщин.

Для менопаузы, согласно полученным данным, характерно повышение амплитуды агрегации эритроцитов, более быстрое образование трехмерных агрегатов и их более высокая прочность, а также более высокий уровень фактора Виллебранда (по сравнению с периодом до менопаузы). Установленные реологические и гемостатические нарушения могут быть патогенетическими факторами нарушений кровотока в микроциркуляторном русле.

В группе женщин с атеротромботическим инсультом и высоким уровнем ФСГ (≥ 30 мМЕ/мл) выявлено увеличение фибриногена, гомоцистеина, фактора Виллебранда, амплитуды агрегации эритроцитов, ускоренное образование трехмерных агрегатов и увеличение прочности эритроцитарных агрегатов. В условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников установлено повышение жесткости, а также снижение пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия сосудистой стенки.

При атеротромботическом инсульте в группе курящих женщин с ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл выявлены более высокие показатели холестерина (7,01 ммоль/л против 6,09 ммоль/л; $p=0,041$) и ЛПНП (2,69 ммоль/л против 2,13 ммоль/л; $p=0,012$).

У женщин с атеротромботическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа клинические, биохимические, гемореологические, ультразвуковые показатели в зависимости от уровня ФСГ статистически значимо не отличались.

Женщины с кардиогенным эмболическим инсультом и ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл были старше (71,18 год против 49,40 лет; $p=0,03$), имели более высокий индекс массы тела (33,50 против 28,97; $p=0,04$), уровень тестостерона (1,74 нмоль/л против 1,21 нмоль/л; $p=0,044$) и сниженный уровень прогестерона (2,01 нМ/л против 5,56 нМ/л; $p=0,033$). Уровень ФСГ не оказывал существенного влияния на гемореологические показатели и состояние сосудистой стенки.

При лакунарном инсульте в группе женщин с высоким уровнем ФСГ, по сравнению с группой женщин с сохраненной функцией яичников, выявлены более высокие показатели прочности эритроцитарных агрегатов и индекса жесткости стенки общей сонной артерии.

При построении модели бинарной логистической регрессии автором установлены показатели, позволяющие выделить группу женщин с ишемическим инсультом в период менопаузы. К этим показателям относятся: повышение уровня ФСГ, снижение уровней эстрадиола и прогестерона; повышение индекса массы тела; реологические нарушения (увеличение амплитуды агрегации и укорочение времени образования трехмерных эритроцитарных агрегатов); увеличение толщины комплекса интима-медиа, индекса жесткости, а также уменьшение растяжимости стенки общей сонной артерии.

В главе «Обсуждение» автор подводит итоги исследования и проводит анализ полученных данных в сопоставлении их с результатами других авторов.

Выводы и практические рекомендации сформулированы в соответствии с поставленными задачами.

Список использованной литературы содержит 69 отечественных и 186 зарубежных источников, каждому из которых соответствуют ссылки в тексте работы, отражающие достаточную качество проработки изученной проблемы. По теме диссертационной работы подготовлены 4 собственные публикации.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты исследования Москвичевой А.С. в достаточной мере отражены в 4 опубликованных работах в журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертационной работы изложены в виде устных и постерных докладов на национальных и международных конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Александры Станиславовны Москвичевой отражает основные положения диссертации с указанием актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад автора

Личный вклад Москвичевой А.С. в исследование заключается в анализе состояния проблемы, планировании работы, разработке методологических подходов к решению поставленных цели и задач, получении, статистической обработке и интерпретации результатов, написании текста диссертации, подготовке публикаций и выступлениях по итогам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы Москвичевой А.С. могут быть использованы в практической работе врачей неврологов стационаров и поликлиник. Материалы диссертации могут быть включены в программу лекционных и практических занятий по неврологии для преподавания студентам, ординаторам, аспирантам и врачам, проходящим последипломное обучение.

Замечания работе

1. Название диссертации слишком общее и не отражает содержания работы.
2. Второй раздел констатирует общеизвестный факт, поэтому не вызывает академического или практического интереса.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают значимости работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Таким образом, диссертационная работа Москвичевой Александры Станиславовны на тему «Ишемический инсульт в артериях каротидной системы у женщин (клинико-ультразвуковое исследование)», выполненная под руководством профессора, д.м.н.

Максимовой М.Ю. и д.м.н. Чечеткина А.О., является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение актуальной задачи – установление связи между изменениями гормонального статуса, тромбогенного потенциала крови и структурными и функциональными изменениями сосудистой стенки при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы у женщин, что имеет существенное значение для неврологии и лучевой диагностики. По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему и содержанию, обоснованности и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов работы в публикациях диссертационное исследование Москвичевой А.С. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно пп. 9 - 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016 г. № 335, от 2.08.2016 г. № 748, от 28.08.2017 г. № 1024, от 1.10.2018 г. № 1168), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нервных болезней лечебно-го факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

В.В. Захаров

В.В. Захаров

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора Захарова Владимира Владимировича
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук, профессор

Н. Воскресенская

Дата «05» 10 2020 г.

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

119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

Телефон/факс: 8 (499) 248-05-53.

Официальный интернет сайт: www.sechenov.ru.

E-mail: rektorat@sechenov.ru