

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по постдипломному  
и дополнительному образованию

ГБС \_\_\_\_\_ альный  
\_\_\_\_\_ инский  
\_\_\_\_\_ рогова»  
\_\_\_\_\_ ния РФ  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ китина  
2014 г.



### ОТЗЫВ

ведущего учреждения – Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Коробковой Дарьи Захаровны на тему «Клинические и томографические маркеры, определяющие течение острого периода инфарктов головного мозга в артериях каротидной системы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

#### Актуальность темы выполненной работы

Ишемический инсульт является актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира. Высокий уровень заболеваемости и инвалидности, частые неудовлетворительные исходы острого нарушения мозгового кровообращения, несмотря на активные терапевтические мероприятия, – все это требует детального исследования факторов, влияющих на течение и исход инсульта, на выбор рационального метода его лечения, в частности – при различных патогенетических его подтипах.

Системный тромболизис является на сегодняшний день единственно доказанным эффективным способом патогенетической терапии ишемического инсульта, направленным на спасение области потенциально жизнеспособной ткани, пенумбры, – важнейшего феномена, изучаемого в настоящее время. Системный тромболизис считается наиболее эффективным при преобладании перфузионных изменений над диффузионными. Именно поэтому применение современных методов ангионейровизуализации – диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ), перфузионной КТ, МР- и КТ-ангиографии – имеет крайне важное значение в случае решения вопроса о проведении тромболитической терапии в период «терапевтического окна».

Благодаря применению современных методов нейровизуализации стало возможным изучение мозгового кровотока и его характеристик в области пенумбры, однако количественные показатели мозгового кровотока, оценка их в динамике ишемического инсульта в зависимости от сроков поступления, патогенетических факторов и вида терапии остаются недостаточно изученными, что делает данную работу особенно актуальной.

На основании выше изложенного была поставлена **цель исследования**: изучить клинические и томографические маркеры, определяющие течение острого периода инфарктов головного мозга в бассейне артерий каротидной системы.

### Содержание работы

Диссертация построена по классическому типу и состоит из введения, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций и изложена на 170 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 рисунком и 58 таблицами. Список литературы содержит 161 источник – 38 отечественных и 123 зарубежных авторов. 54 работы (33,5%) – за последние 5 лет.

В обзоре литературны приведены результаты исследования по теме диссертации, полученные отечественными и зарубежными авторами. Дается подробная характеристика подтипов ишемического инсульта,



патогенетической его терапии, в том числе большое внимание уделено вопросам системного тромболизиса, оценки его эффективности и осложнений. Подробно освещены современные методы нейровизуализации в остром периоде инфарктов головного мозга, в том числе феномен «ишемической полутени» (пенумбры) и методы ее оценки.

В работе представлены результаты комплексного клинического и инструментального исследования 90 пациентов, поступивших в первые 24 часа острого периода ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы. В основную группу вошел 61 пациент, получавший системную тромболитическую терапию в первые 4,5 часа от момента развития неврологической симптоматики. В контрольную группу вошло 29 больных, поступивших в первые сутки ишемического инсульта, получавших стандартную терапию. Во второй главе приведена общая характеристика больных, подробно описана методика клинического и инструментального обследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с применением программы Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 7,0 (StatSoft, 2004). Для определения маркеров течения заболевания был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых.

В третьей, четвертой, пятой главах проводится анализ полученных данных.

В ходе исследования были определены маркеры, определяющие течение острого периода ишемического инсульта. Проведенный ROC-анализ показал, что наряду с клиническими признаками имеется ряд томографических показателей, определяющий течение острого периода инфарктов головного мозга. Так, пороговым значением для наступления неблагоприятного функционального исхода в основной группе явилась величина площади инфаркта на диффузионно-взвешенных изображениях более 1429 мм<sup>2</sup>. В контрольной группе оптимальным пороговым значением

для наступления неблагоприятного исхода явилась площадь ишемии по данным КТ-перфузии более 3196,7 мм<sup>2</sup>, а также мозговой кровотока в пенумбре (CBF) менее 24,29 мл/100г/мин, с высокими показателями чувствительности и специфичности.

В 6 главе приведено обсуждение полученных результатов, которое соответствует целям, задачам и полученным результатам исследования.

Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

### **Связь темы с планом научных исследований ФГБУ «НЦН» РАМН**

Диссертационная работа Коробковой Д.З. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБУ «НЦН» РАМН в рамках тем научно-исследовательских работ № 0120.1154044.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций**

Впервые проведено клинико-томографическое исследование с детальным изучением качественных и количественных показателей мозгового кровотока в области ишемии, пенумбры и инфаркта в зависимости от тяжести инсульта, лекарственной терапии и патогенетических факторов, с подробным изучением данных показателей в динамике острого периода ишемического инсульта. Впервые проведена детальная количественная оценка функционального состояния пенумбры и мозгового кровотока в ней в динамике острого периода ишемического инсульта в зависимости от сроков поступления и вида лекарственной терапии. Было установлено, что показатели мозгового кровотока в области ишемии по данным КТ-перфузии восстанавливаются в течение 72 часов после проведения тромболитической терапии; а клиническая оценка тяжести инсульта и морфометрическая оценка области ишемии и мозгового кровотока с применением ДВ-МРТ и КТ-перфузии в первые сутки инсульта позволяют дать оценку прогноза



дальнейшего его течения и функционального исхода. Впервые, с помощью ROC-анализа были выявлены наиболее значимые маркеры, определяющие тяжелое течение ишемического инсульта в каротидной системе и его неблагоприятный функциональный исход, определены их пороговые значения, что позволяет выделять больных, нуждающихся в особенно интенсивном наблюдении и лечении.

**Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные в результате исследования маркеры тяжелого течения ишемического инсульта могут применяться для оценки прогноза уже в первые сутки заболевания, как в случае тромболитической, так и при базисной терапии. Выявление данных маркеров с помощью современных клинических и нейровизуализационных методов позволит выделять группу больных, особенно нуждающихся в интенсивном мониторинговании и лечении. Разработан и внедрен в клиническую практику метод морфометрической оценки состояния области ишемии, пенумбры и инфаркта в остром периоде ишемического инсульта с помощью современных методов нейровизуализации. Детальная морфометрическая оценка области ишемии и состояния мозгового кровотока в ней позволяет объективизировать эффективность проводимой терапии, а также оценить течение и прогноз ишемического инсульта в зависимости от патогенетического его подтипа, сроков поступления, проводимой терапии, что имеет важное значение для дальнейшего поиска оптимальных алгоритмов обследования и лечения.

**Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой формулировкой целей и задач, применением современных и точных методов нейровизуализации, высоким уровнем знаний клинических и нейровизуализационных методов исследования, использованием контрольной группы.

При статистической обработке данных применялись современные методы статистического анализа, адекватные поставленным целям и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

### **Личный вклад автора**

Автором лично выполнено полное клиническое обследование пациентов в процессе стационарного лечения, осуществлен подбор медикаментозной терапии, освоена методика проведения и самостоятельно выполнялась оценка полученных данных при проведении МРТ и КТ-перфузии. Выполнена аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертационной работы могут служить основой для дальнейшего изучения клинико-томографических маркеров течения острого периода ишемического инсульта в зависимости от сроков поступления, патогенеза инсульта, проводимой терапии, а также могут быть использованы в работе крупных ангионеврологических центров и при чтении лекций, проведении практических занятий со студентами и ординаторами, на курсах повышения квалификации специалистов по неврологии и рентгенологии на кафедрах высших медицинских образовательных учреждений.

Результаты диссертационной работы Коробковой Д.З. имеют важное значение для науки и практики, в связи с чем научно-исследовательскому коллективу ФГБУ «НЦН» РАМН рекомендуется продолжать и развивать исследования, посвященные изучению клинических и томографических маркеров течения острого периода ишемического инсульта, в частности, при тромболитической терапии, и сообщать о них научной общественности.



### **Недостатки работы**

Имеются неточности в формулировках, в частности, в перечислении критериев включения в качестве отдельного пункта значится отсутствие противопоказаний к проведению тромболитической терапии. Неясно относится ли это только к основной группе, получавшей данную терапию, или к обеим группам больных (включая контрольную группу). В таблице 3.1 в качестве отдельной группы пациентов выделены 3 человека с коагулопатией, но в дальнейшем данная группа практически не обсуждается. В заголовке таблицы 3.2 указана сопутствующая соматическая патология, но в тексте таблицы содержится пункт по неврологической патологии (дисциркуляторная энцефалопатия). Имеются также некоторые стилистические погрешности в тексте. Указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Коробковой Дарьи Захаровны «Клинические и томографические маркеры, определяющие течение острого периода инфарктов головного мозга в артериях каротидной системы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи неврологии по поиску прогностически значимых маркеров, определяющих течение и исход острого периода ишемического инсульта.

Работа Коробковой Дарьи Захаровны полностью соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и утвержден на научной конференции кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии МБФ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ от 21 ноября 2014 года (протокол №2).

Доктор медицинских наук, доцент,  
Зав. кафедрой фундаментальной и клинической  
неврологии и нейрохирургии МБФ  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава РФ (117415, Москва, ул. Лобачевского,  
д. 42, к. 6. , 8(495) 936-99-39, [nabirf@gmail.com](mailto:nabirf@gmail.com))

  
А.Л. Юдин

Доктор медицинских наук, профессор,  
Зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии МБФ  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава РФ (117593, Москва, Литовский бул  
1А, ЦКБ РАН, +7(903)779-43-838)

 Л.В. Губина

Подпись зав. кафедрой, д.м.н., доцента Л.В. Губиной, д.м.н., профессора А.Л. Юдина заверяю:

Ученый секретарь  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава РФ  
профессор, доктор биологических наук

  
Е.А. Максина

24.11.14г.