

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующей научно-исследовательской лабораторией биомедицинских исследований в неврологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Соловьевой Эллы Юрьевны на диссертационную работу Айрапетовой Александры Сергеевны на тему «Гендерные особенности инфарктов головного мозга в бассейне артерий каротидной системы у пациентов среднего и пожилого возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Острые цереброваскулярные заболевания представляют собой крайне актуальную медицинскую проблему, что связано с их высокой распространенностью и тяжелыми осложнениями. В структуре основных причин смертности населения инсульт занимает второе место, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям, и является ведущей причиной преждевременной утраты трудоспособности. Среди лиц, перенесших инсульт, всего 20% способны вернуться к прежнему образу жизни, что определяет не только медицинский, но и значительный социальный аспект проблемы.

Ишемический инсульт преобладает по частоте в числе всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения, особенно в группе населения старше 45 лет. Возраст и пол являются некорректируемыми факторами, которые существенно влияют на риск инсульта, его тяжесть и прогноз. Увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений приводит к значительному повышению риска развития ишемического инсульта в среднем, пожилом и старческом возрасте. Вместе с тем очевидные различия в представленности факторов риска, заболеваемости инсультом и его исходах у мужчин и женщин представляют собой большой научный и практический интерес и требуют детального изучения.

Помимо широко известных неспецифичных для пола факторов риска развития инсульта, в среднем и пожилом возрасте женщины имеют дополнительные факторы, связанные со снижением протекционного влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, углеводный и липидный обмен в период менопаузы, и, в некоторых случаях, с приемом заместительной гормональной терапии.

Ранний и отдаленный прогноз ишемического инсульта определяется многими факторами, основными из которых являются подтип инсульта, величина и локализация инфаркта мозга, тяжесть симптомов, возраст, предшествующий инсульту функциональный

статус, соматическая отягощенность, сроки обращения пациента за медицинской помощью. В то же время перечисленные факторы имеют связанные с полом особенности.

Глобальные изменения в системе оказания помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения, произошедшие в последние десятилетия, проведение образовательных программ для населения привели к значительному снижению показателей постинсультной инвалидизации и смертности. Тем не менее, повышение эффективности первичной профилактики инсульта остается приоритетной задачей здравоохранения и может быть достигнуто путем применения дифференцированного с учетом гендерного фактора подхода.

Не вызывает сомнений, что подробное изучение гендерных особенностей факторов риска, клинической картины и функционального восстановления при ишемическом инсульте является целесообразным и перспективным для развития более эффективных стратегий профилактики и лечения заболевания. Таким образом, актуальность темы представленной диссертационной работы очевидна.

ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертационная работа проведена в соответствии с поставленными целью и задачами, представленные данные основаны на результатах обследования достаточного количества пациентов (264 пациента среднего и пожилого возраста с острыми инфарктами мозга в бассейне артерий каротидной системы). Достоверность результатов клинического обследования больных подтверждается применением адекватных диагностических шкал, лабораторные и инструментальные исследования проведены на современном оборудовании и в достаточном объеме. Полученные данные обработаны статистическими методами и подробно отражены в материалах диссертации. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы последовательно, в соответствии с задачами работы, аргументированы представленными данными и закономерно вытекают из полученных результатов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

В диссертационном исследовании на основании гендерно-ориентированного подхода проведен глубокий сравнительный анализ представленности факторов риска, частоты подтипов, клинической картины и тяжести течения острого периода ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 74 лет.

Установлено, что распространенность большинства несвязанных с полом факторов риска развития инсульта, а также их сочетания (≥ 3 факторов) у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста не различается. Однако среди пациентов пожилого возраста сочетание артериальной гипертензии и метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2 типа и ожирение, значительно чаще встречается у женщин (28,6% против 14,2%, $p=0,022$). На основании анализа специфичных для женского пола факторов (наличие и возраст наступления менопаузы, продолжительность постменопаузального периода, прием гормональной терапии, наличие патологии гестационного периода в анамнезе) показано, что первичный ишемический инсульт у женщин с преждевременной и ранней менопаузой (в возрасте моложе 46 лет) развивается на 5 лет раньше, чем при ее своевременном или позднем начале (в возрасте 55 лет и старше) вне зависимости от наличия других модифицируемых факторов риска.

Систематизированы данные лабораторного и инструментального обследования пациентов с учетом гендерных различий. Показано, что в ряду всех компонентов метаболического синдрома у женщин чаще, чем у мужчин, диагностируются нарушения углеводного обмена (76% против 50%, $p=0,023$). Фактором риска, значительно чаще встречающимся у мужчин, является атеросклероз брахиоцефальных артерий. Установлено, что в группе пациентов с инфарктами мозга в бассейне артерий каротидной системы частота стеноза $\geq 50\%$ просвета сонных артерий на стороне инфаркта у мужчин почти в 2 раза выше, чем у женщин (31,5% против 16,7%).

В результате комплексной оценки факторов риска автором показано, что частота подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста различается в зависимости от пола: у женщин чаще встречается кардиоэмболический инсульт (29,2% против 17,3%, $p=0,029$), у мужчин – атеротромботический инсульт (28,6% против 15,6%, $p=0,024$). В работе продемонстрировано, что если в среднем возрасте частота подтипов ишемического инсульта у мужчин и женщин не различается, то в группе пожилых пациентов у женщин чаще диагностируется лакунарный инсульт, а у мужчин – инсульт, обусловленный двумя и более вероятными причинами. На основании анализа гендерных особенностей отдельных подтипов ишемического инсульта установлено, что атеротромботический инсульт у мужчин протекает тяжелее, чем у женщин, и в 75% случаев сопровождается значительно выраженными неврологическими нарушениями (против 40% у женщин). Автором определены группы мужчин и женщин с неблагоприятным восстановлением нарушенных неврологических функций в конце острого периода ишемического инсульта в зависимости от подтипа. Согласно представленным данным, среди мужчин инвалидизированными и

нуждающимися в посторонней помощи чаще остаются пациенты с конкурирующими причинами инсульта, среди женщин – группа с лакунарным инсультом.

На основании оценки клинико-anamнестических данных в работе раскрыты гендерные особенности клинической картины и течения острого периода ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы. Продемонстрировано, что женщины чаще, чем мужчины, предъявляют жалобы на головную боль, у них чаще выявляются апрактические нарушения; для мужчин в большей степени характерно развитие двигательных нарушений и менингеального синдрома. Установлено, что симптомами дебюта инсульта, в большей степени свойственными женщинам, являются расстройства поведения и дезориентация во времени и в пространстве.

НАУЧНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Ценность диссертационной работы Айрапетовой А.С. для науки и практической медицины определяется тем, что автором комплексно с учетом гендерного фактора проанализированы и описаны клинические, анамнестические, инструментальные и лабораторные данные у пациентов среднего и пожилого возраста с ишемическим инсультом.

В работе наглядно продемонстрировано, что различия числа мужчин и женщин в группе лиц, перенесших ишемический инсульт, в пожилом возрасте становятся менее выраженными. Вероятно, это обусловлено неуклонным снижением концентраций эстрогенов, связанным с менопаузой, и их защитной роли для женщин. Представленные данные о связи возраста наступления менопаузы с возрастом развития первичного ишемического инсульта характеризуются исключительной практической значимостью в отношении первичной профилактики инсульта у женщин трудоспособного возраста. Автором сформулированы рекомендации о необходимости проведения диспансерного наблюдения и своевременной коррекции факторов риска развития инсульта в группе женщин с преждевременным или ранним наступлением менопаузы.

Большое практическое значение имеют представленные результаты сопоставления не только отдельных, но и сочетания факторов риска развития инсульта у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста. В свете полученных данных о более высокой частоте и выраженности атеросклероза брахиоцефальных артерий у мужчин, а также неблагоприятном течении у них атеротромботического инсульта, автором подчеркивается необходимость активного выявления стеноза брахиоцефальных артерий, назначения гиполипидемической терапии, отказа от курения и злоупотребления алкоголем в группе мужчин. В работе показано, что среди пациентов с атеротромботическим инсультом у мужчин чаще диагностировался сочетанный стеноз ипсилатеральных инфаркту мозга общей и внутренней

сонных артерий, и только у мужчин визуализировались инфаркты большой величины. Наряду с этим у женщин определялись инфаркты средней или малой величины, и чаще, чем у мужчин, выявлялись гипозхогенные атеросклеротические бляшки. Полученные данные могут отчасти объяснять более благоприятное течение атеротромботического инсульта у женщин и также интересны как с научной, так и с практической точки зрения. В работе продемонстрировано, что у женщин пожилого возраста особенно важное значение имеет адекватная коррекция артериального давления, массы тела, гипергликемии и гиперлипидемии ввиду высокой частоты инвалидизации вследствие лакунарного инсульта.

Описанные автором особенности симптомов, возникающих в момент развития инсульта у женщин (поведенческие расстройства и дезориентация во времени и в пространстве), в силу сложности их интерпретации целесообразно использовать в просветительных беседах с родственниками пациентов группы высокого риска.

Из вышесказанного следует, что результаты проведенной работы, безусловно, имеют большое научное и практическое значение, поскольку позволяют усовершенствовать подходы к профилактике ишемического инсульта с учетом гендерного фактора, а также сократить догоспитальные временные задержки и улучшить прогноз пациентов с ишемическим инсультом.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТЬ

Диссертационная работа изложена в хорошем научном стиле, оформлена традиционно и представлена на 158 страницах машинописного текста. Структура диссертации состоит из оглавления, введения и следующих основных глав: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов. Завершают работу выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Текст диссертации содержит 40 таблиц и 4 рисунка, библиографический указатель включает 250 источников, из которых 45 отечественных и 205 – зарубежных авторов, а также 5 научных публикаций автора.

Содержание раздела «Введение» позволяет сформировать представление о степени изученности и актуальности проблемы, цели и задачах исследования, его методологии, новизне, основных положениях, выносимых на защиту, научно-практической значимости работы.

В обзоре литературы автором представлены актуальные эпидемиологические данные и современные представления о гендерных особенностях острых цереброваскулярных заболеваний. Детально описываются гендерные различия в распространенности факторов риска и их влиянии на вероятность развития инсульта у мужчин и женщин. Отдельно

освещается вопрос специфичных для пола факторов риска, а также роль возраст-зависимых изменений гормонального статуса в риске развития сердечно-сосудистых, метаболических нарушений и инсульта у мужчин и женщин. Обсуждается противоречивость существующих в литературе данных о гендерных различиях частоты подтипов ишемического инсульта, тяжести клинических симптомов и функционального восстановления после инсульта. Приводятся данные о гендерных различиях в лечебно-профилактических подходах и их эффективности. Обзор литературы хорошо структурирован, информация легко воспринимается при чтении, содержание обзора логически согласуется с изложенными в последующем результатами диссертационной работы.

Глава «Материал и методы исследования» содержит подробное описание методологии исследования, критериев включения, невключения и исключения пациентов. В отдельных разделах главы автором перечисляются и детализируются клинические, нейровизуализационные, ультразвуковые, электрофизиологические и лабораторные методы исследования, описываются анализируемые анамнестические данные и факторы риска, принципы их оценки, а также критерии диагностики подтипов ишемического инсульта. В последнем разделе главы приводятся методы статистического анализа данных, применявшиеся в работе.

В основной главе диссертации «Результаты исследования» представлена демографическая характеристика обследованных больных, последовательно проводится описание гендерных особенностей симптомов дебюта ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы, клинической картины острого периода заболевания и тяжести неврологической симптоматики. Характеристика результатов лабораторных и инструментальных исследований также представлена с учетом гендерного фактора, является достаточной и информативной. На основании данных, полученных в ходе обследования пациентов, автор приводит показатели частоты факторов риска и их сочетания, подтипов ишемического инсульта у мужчин и женщин, подробно описывает гендерные особенности атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного подтипов инсульта и их тяжести. Наглядно отражены результаты сопоставления числа мужчин и женщин с низкой способностью самообслуживания в группах с разными подтипами ишемического инсульта. Глава построена логично, наличие таблиц выгодно дополняет ее содержание, облегчая восприятие и анализ представленных результатов. Количество клинических примеров, приведенных в завершении главы, является оптимальным, случаи показательно иллюстрированы результатами МРТ головного мозга.

В главе 4 «Обсуждение результатов» автор проводит глубокий анализ полученных в ходе исследования данных, соотносит и сравнивает их с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации, завершающие работу, сформулированы четко, следуют из представленных результатов и обосновывают положения, выносимые на защиту.

СВЕДЕНИЯ О ПОЛНОТЕ ОПУБЛИКОВАННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с современными требованиями, изложен последовательно и полностью отражает основные положения диссертации, включая актуальность темы, научную новизну, методологию исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

ЗАМЕЧАНИЯ

Поскольку в дизайн исследования входила оценка встречаемости патологических изменений артерий каротидной системы на интракраниальном уровне, было бы целесообразно оценить анатомические особенности церебрального коллатерального кровообращения у пациентов с инфарктом мозга, которые могли бы быть дополнительными факторами, объясняющими гендерные отличия тяжести инсульта. Данное замечание не является принципиальным и не влияет на общую положительную оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Айрапетовой Александры Сергеевны на тему «Гендерные особенности инфарктов головного мозга в бассейне артерий каротидной системы у пациентов среднего и пожилого возраста» является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – изучение гендерных особенностей факторов риска, клинической картины и раннего функционального восстановления при ишемическом инсульте в бассейне артерий каротидной системы у пациентов среднего и пожилого возраста, имеющей существенное научно-практическое значение для медицины и, в частности, неврологии.

Диссертация Айрапетовой Александры Сергеевны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Айрапетова Александра Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неврологии факультета
дополнительного профессионального образования,
заведующая научно-исследовательской лабораторией
биомедицинских исследований в неврологии
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

_____ Соловьева Э.Ю.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

_____ Соловьева Э.Ю.

«30» мая 2020 г.

Подпись профессора кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующей научно-исследовательской лабораторией биомедицинских исследований в неврологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Соловьевой Э.Ю. _____
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент

_____ Демина О.М.

«30» мая 2020 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: +7 (495) 434-03-29; e-mail: rsmu@rsmu.ru
Web-сайт: www.rsmu.ru