

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Балахоновой Татьяны Валентиновны 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 диссертации

Острые нарушения мозгового кровообращения остаются одними из наиболее тяжелых заболеваний в современной медицине. При этом заболеваемость, смертность и инвалидизация при острых нарушениях мозгового кровообращения имеет очевидные гендерные особенности.

Многолетние исследования позволили установить, что основные факторы риска развития ишемического инсульта являются общими для мужчин и женщин. Однако представленность их имеет гендерные отличия.

Одним из основных защитных факторов у женщин в репродуктивном возрасте является 17β эстрадиол. Более высокий риск развития инсульта среди женщин в пожилом возрасте связан с уменьшением секреции эстрадиола и увеличением секреция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в период менопаузы.

Наряду с основными факторами риска в последние годы особое внимание уделяется возрастным структурно-функциональным изменениям сосудистой стенки, развитию атеросклероза с прогрессирующим уплотнением стенки артерий, т.е. повышению жесткости тканей. Снижение упруго-эластических свойств (повышение жесткости) артериальной стенки и утолщение комплекса интима-медиа церебральных артерий связано с повышенным риском развития ишемического инсульта.

Значительный вклад в современные представления о патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения вносят исследования, посвященные изучению гемостаза и оценке состояния эндотелия сосудистой стенки. Эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов, ангиогенеза, иммунного ответа, осуществляет барьерную функцию. Функциональное состояние эндотелия и тромбогенный потенциал крови прямо и косвенно связаны с прогрессированием структурных изменений сосудистой стенки.

Все вышеизложенное указывает, что тема диссертационной работы Москвичевой А.С. актуальна как в научном, так и в практическом плане.

Цель исследования - выявить особенности факторов риска, тромбогенного потенциала, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы у женщин.

Научная и практическая ценность диссертации

Впервые проведена оценка факторов риска, тромбогенного потенциала, ультразвуковых показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки общей сонной артерии и пристеночного напряжения сдвига сосудистой стенки у женщин с ишемическим инсультом. Впервые с позиции системного подхода доказана связь между менопаузой, усилением тромбогенной активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки у женщин с различными подтипами ишемического инсульта.

Практическая ценность работы не вызывает сомнения. Установлено, что определение состояния церебральной гемодинамики с оценкой структурных и функциональных изменений сосудистой стенки является необходимым этапом полноценного исследования при ишемическом инсульте у женщин. Выявлены наиболее информативные ультразвуковые, реологические и гемостатические показатели, которые могут быть использованы для диагностики ишемического инсульта в период менопаузы у женщин.

Объем и содержание работы

Диссертация изложена на 156 листах машинописного текста, содержит 44 таблицы, 3 рисунка, 7 формул и оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Структура диссертации классическая; диссертация оформлена в традиционном стиле.

Обзор литературы структурирован, демонстрирует владение автором современными представлениями по проблеме гендерных особенностей нарушений мозгового кровообращения и диагностики ишемического инсульта с применением высокоинформативных технологий.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание методологии исследования, написана грамотно и подтверждает системный подход автора к решению цели и задач исследования. В исследование включены 84 пациентов с ишемическим инсультом. Среди них было 56 (66,7%) женщин и 28 (33,3%) мужчин, медиана возраста 64 года.

Объектом исследования являлись 56 женщин с ишемическим инсультом. Группа сравнения – 28 мужчин с ишемическим инсультом. Контрольная группа при оценке показателей крови - 30 женщин и 15 мужчин с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью без острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.

В работе помимо клинической оценки проводилось определение гормонального статуса, исследование показателей гемореологии и гемостаза, реологических характеристик эритроцитов.

Ультразвуковые методы исследования включали в себя: 1) дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальное дуплексное сканирование интракраниальных артерий; 2) ультразвуковую оценку упруго-эластических свойств общей сонной артерии (ОСА) и степени ее жесткости; 3) ультразвуковую оценку напряжения сдвига сосудистой стенки ОСА для выявления эндотелиальной дисфункции; 4) ультразвуковую «манжеточную» пробу на

плечевой артерии для оценки сосудодвигательной функции эндотелия 5) трансторакальную эхокардиографию для выявления структурных изменений сердца и оценки систолической функции левого желудочка.

Т.е. впервые проведена комплексная оценка ультразвуковых показателей, характеризующих упруго-эластические свойства ОСА и пристеночное напряжение сдвига ее стенки, а также вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии у женщин с ишемическим инсультом.

Дуплексное исследование брахиоцефальных артерий выполнялось на приборе Philips iU22 (Нидерланды) по общепринятой методике. Степень стеноза сонных артерий определяли по критериям ECST (European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group, 1991). Для расчета показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки ОСА, а также степень ее жесткости, учитывали максимальный систолический и минимальный диастолический диаметры ОСА при исследовании в М-режиме, толщину комплекса интима-медиа (КИМ), уровень систолического и диастолического артериального давления (АД). На основании этих показателей рассчитывали коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, модуль Петерсона, модуль Юнга, деформацию просвета и индекс жесткости. Для оценки вазомоторной функции эндотелия проводилась «манжеточная» проба с исследованием поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией.

Глава «Результаты исследования» дает полное представление об объеме, качестве и значении полученных результатов.

Наиболее частыми факторами риска развития ишемического инсульта у женщин показаны: артериальная гипертония (89,3%), избыточная масса тела (87,5%), гиперлипидемия (55,4%), фибрилляция предсердий (37,5%), хроническая сердечная недостаточность (41,1%); менее частыми - сахарный диабет (28,6%), ишемическая болезнь сердца (26,7%), курение (25%). Атеротромботический инсульт диагностирован в 51,8% случаев, кардиогенный эмболический инсульт – в 32,1% и лакунарный инсульт – в 16,1% случаев.

При ишемическом инсульте у женщин чаще, чем у мужчин, встречалось утолщение КИМ (44,6% против 14,3%; $p=0,007$) без АСБ. У мужчин, напротив, чаще выявлялся атеростеноз артерий каротидной системы (85,7% против 55,4%; $p=0,043$) и только у мужчин встречались стенозы высокой степени – более 70%.

Гендерных различий показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки общей сонной артерии (КИМ, коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, модуль Юнга, деформация просвета, индекс жесткости) у пациентов с ишемическим инсультом не выявлено.

Исследование показателей пристеночного напряжения сдвига (пиковая систолическая скорость кровотока, конечная диастолическая скорость кровотока в общей сонной артерии, диаметр общей сонной артерии в фазы систолы и диастолы, гематокрит, вязкость крови, пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы) показало, что между женщинами и мужчинами существуют различия. Пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы (SSps) в общей сонной артерии

было ниже у женщин по сравнению с мужчинами: 15,63 дин/см² против 21,07 дин/см² ($p=0,011$). Этот результат был связан с различием в показателях вязкости крови, которая у женщин была достоверно ниже (4,05 сПз) по сравнению с мужчинами (5,4 сПз; $p < 0,000$).

При исследовании сосудодвигательной функции эндотелия гендерных особенностей не обнаружено. Однако в обеих группах больных показатели ПЗВД были снижены (в группе женщин – 5,55%, в группе мужчин – 5,78%), что обусловлено эндотелиальной дисфункцией.

При построении модели бинарной логистической регрессии у женщин с ишемическим инсультом в период менопаузы выявлено увеличение толщины комплекса интима-медиа, индекса жесткости, а также уменьшение растяжимости стенки общей сонной артерии. Установлено, что изменение гормонального статуса в период менопаузы у женщин (повышение уровня ФСГ, снижение уровней эстрадиола и прогестерона) оказывает влияние на повышение ригидности артериальной стенки.

У женщин с атеротромботическим инсультом в условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников ($\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл) показатели жесткости стенки общей сонной артерии оказались значительно выше, а пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия – ниже, по сравнению с группой женщин с сохраненной функцией яичников.

Различий в показателях поток-зависимой вазодилатации при кардиогенном эмболическом и лакунарном инсульте в зависимости от уровня ФСГ выявлено не было, в то время как при атеротромботическом инсульте показатели вазодилатации были ниже у женщин в постменопаузальном периоде (прирост диаметра плечевой артерии составил 5,4 против 8,7% ($p=0,03$)).

Усиление тромбогенной активности крови, изменение кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов и структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки (изменение упруго-эластических свойств - повышение жесткости, снижение пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия) связаны со снижением эстрогенпродуцирующей функции яичников при ишемическом инсульте у женщин.

В главе «Обсуждение» автор подтверждает свою исследовательскую квалификацию. В «Выводах» в конкретной форме изложены основные результаты исследования.

Список использованной литературы содержит 255 источников (69 отечественных и 186 зарубежных).

Результаты собственных исследований отражены в 4 опубликованных работах в журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения результатов диссертационных исследований.

Обоснованность содержания диссертации и ее завершенности

Обоснованность научных положений и выводов, отраженных в диссертационной работе, определяется достаточным объемом анализируемой

выборки пациентов и полностью используемых методов обследования. Достоверность полученных данных доказана результатами исследования, которые были обработаны статистическими методами. Выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований, логично вытекают из материалов диссертации и соответствуют поставленным задачам. Диссертация Москвичевой А.С. является законченной самостоятельной научной работой.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели и задач исследования, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр каждого пациента, включенного в исследование. Автор принимала непосредственное участие в проведении ультразвуковых исследований и количественной обработке полученных результатов, анализе данных лабораторных исследований крови. Самостоятельно проведены статистическая обработка. Подготовлены статьи и устные доклады с последующей публикацией в научных журналах и участием в научных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы Москвичевой А.С. могут быть использованы в практической работе врачей неврологов стационаров и поликлиник. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу неврологических отделений и лаборатории ультразвуковых исследований, а также лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой).

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.

Замечания

Принципиальных замечаний к представленной диссертационной работе нет.

Заключение

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. Четкина А.О., является завершенным научно-

квалификационным трудом и содержит новое решение актуальной задачи – установление связи между изменением гормонального статуса, тромбогенного потенциала крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы у женщин, что имеет существенное значение для неврологии и лучевой диагностики. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, практической значимости полученных результатов, полноте изложения материалов работы в публикациях диссертационное исследование Москвичевой А.С. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в соответствии с п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, от 01.10.2018г. № 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:

Главный научный сотрудник,
руководитель группы сосудистых исследований
ФГБУ «Национальный Медицинский
Исследовательский Центр Кардиологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Т.В. Балахонова

Даю согласие на сбор и обработку личных данных

Т.В. Балахонова

Подпись д.м.н., профессора Т.В. Балахоновой
Ученый секретарь ФГБУ «Национальный Меди
Исследовательский Центр Кардиологии»
Министерства здравоохранения Российской Фе
доктор медицинских наук

А.А. Скворцов

Дата «09» 10 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.
Телефон/факс: 8 (495) 150-44-19
Официальный интернет сайт: www.cardioweb.ru.
E-mail: info@cardioweb.ru