

В диссертационный совет 24.1.186.01
при ФГБНУ Научный центр неврологии
(125367, г. Москва,
Волоколамское шоссе, д. 80)

ОТЗЫВ

**официального оппонента Ларисы Александровны Щепанкевич, доктора
медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой неврологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**
на диссертационную работу Чугуновой Саргыланы Афанасьевны на
тему «Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический
анализ геморрагического инсульта в различных этнических группах»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы диссертации

Геморрагический инсульт является одной из ведущих проблем неврологии, что обусловлено распространенностью заболевания, высокими показателями смертности и стойкой утраты трудоспособности.

Заболеваемость геморрагическим инсультом имеет особенности в зависимости от этнической принадлежности. В многочисленных исследованиях установлены различия между странами в показателях заболеваемости внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями. Причины данного явления недостаточно изучены и не могут быть всецело разъяснены существующими представлениями о патогенезе заболевания.

Помимо артериальной гипертонии, наиболее значимого фактора риска внутримозговых гематом, определенный вклад в развитие заболевания могут вносить компоненты, связанные с расово-этнической принадлежностью

пациентов. Остаются противоречивыми сведения, представленные в современной литературе, о взаимосвязи между показателями липидного спектра и риском развития внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний.

Генетическая предрасположенность к развитию аневризм головного мозга установлена в ряде исследований. Изучение генетических факторов, ассоциированных с образованием аневризм головного мозга, может стать одним из направлений персонифицированной профилактики субарахноидальных кровоизлияний. Существующие в настоящее время данные указывают на наличие различий в профилях эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у представителей восточноазиатских и западных популяций. Учитывая распространенность церебральных геморрагических осложнений при проведении такой терапии, актуальным является изучение в различных этнических группах частот носительства мутантных аллелей полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм антикоагулянтов. Учет этнической принадлежности пациентов может стать одним из компонентов индивидуализированной профилактики геморрагического инсульта, ассоциированного с антикоагулянтной терапией.

Исходя из вышперечисленного, актуальной задачей является комплексное исследование эпидемиологии, факторов риска, клинических особенностей, факторов генетической предрасположенности геморрагического инсульта у представителей различных этнических групп, проживающих в одинаковых климато-географических и социально-экономических условиях.

Из вышесказанного следует, что тема диссертационного исследования Чуговой С.А. актуальна.

Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы

Достоверность результатов и выводов диссертационной работы подтверждается четко сформулированными целью и задачами,

использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, большим количеством наблюдений, использованием адекватных методов статистического анализа, которые отвечают задачам исследования.

Новизна исследования заключается в том, что в работе проведена комплексная оценка эпидемиологии, распространенности факторов риска, особенностей клинической картины, генетических аспектов предрасположенности к геморрагическому инсульту в различных этнических группах, проживающих в идентичных климато-географических и социально-экономических условиях. Автором выявлены этнические особенности распространенности внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний, уточнены частоты модифицируемых факторов риска инсульта среди представителей азиатской и европеоидной рас, определены клинические особенности внутримозговых гематом и различия в локализации церебральных аневризм у пациентов различных этнических групп. Впервые показана ассоциация носительства генетических вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском развития субарахноидальных кровоизлияний. Выявлены особенности носительства генотипов полиморфизмов генов и *CYP2C9*, влияющих на риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, среди представителей европеоидной и азиатской рас.

Ценность диссертационной работы для науки и практики

Научно-практическая ценность диссертационной работы Чугуновой С.А. не вызывает сомнений. Автором показано, что принадлежность к азиатской расе является дополнительным фактором риска развития геморрагического инсульта. Полученные в ходе диссертационного исследования данные позволили рекомендовать органам здравоохранения учитывать этнический состав населения при планировании видов и объема специализированной помощи пациентам с инсультом, принимая во внимание

большую долю геморрагического инсульта среди представителей азиатской расы по сравнению с представителями европеоидной расы.

В диссертации сформулированы практические рекомендации, являющиеся основой для индивидуализированной профилактики геморрагического инсульта. Особую значимость имеет установленная в результате диссертационного исследования взаимосвязь показателей липидного спектра сыворотки с риском внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний, что позволило рекомендовать учитывать данный фактор при назначении гиполипидемической терапии у пациентов, перенесших геморрагический инсульт.

Результаты проведенного исследования позволяют учитывать фактор носительства вариантов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в качестве одного из предикторов предрасположенности к развитию церебральных аневризм и субарахноидального кровоизлияния у лиц азиатской расы. Важное практическое значение имеют установленные в ходе диссертационной работы особенности носительства вариантов полиморфизмов генов *CYP2C9* и , ассоциированных с замедленным метаболизмом и повышенной чувствительностью к антикоагулянтной терапии, у представителей различных этносов. Обоснована необходимость тестирования на носительство полиморфных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* для профилактики геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

На основании проведенного анализа автором предложен алгоритм индивидуализированного прогноза риска развития геморрагического инсульта с учетом этнической принадлежности, клинических и молекулярно-генетических параметров.

Результаты эпидемиологического исследования, отражающие сохраняющиеся в течение последних десятилетий высокие показатели заболеваемости инсультом, в том числе среди трудоспособного населения, позволяют рекомендовать внедрить комплексную государственную программу популяционной профилактики инсульта, включающую образовательные

программы среди детей и молодежи, освещение в средствах массовой информации, стратегии контроля производства и реализации пищевых продуктов

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация Чугуновой С.А. оформлена в традиционном стиле, изложена на 403 страницах машинописного текста, содержит 79 таблиц и 50 рисунков. Диссертация построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание методологии и методов исследования, шести глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. В списке литературы содержится 154 отечественных и 262 зарубежных литературных источников, в том числе 69 собственных публикаций автора, подготовленных по теме публикации. Диссертация написана грамотным научным языком, стиль изложения хорошо воспринимается при чтении и анализе работы. Таблицы и рисунки, размещенные в тексте, дополняют представленный материал и облегчают его восприятие.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность темы диссертационной работы, формулирует цель и задачи исследования, кратко излагает его методологию, описывает основные положения, выносимые на защиту, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

В главе 1 автор приводит обзор литературы, в котором подробно описываются современные представления об эпидемиологии, патогенезе и клинической картине геморрагического инсульта, факторах риска развития заболевания, включая генетические и фармакогенетические аспекты. Раскрывается противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных литературы, что подтверждает актуальность темы исследования. Обзор литературы сконструирован на должном уровне, изложен хорошим научным языком.

Глава 2 посвящена описанию методологии и методов, примененных в диссертационной работе. В ней представлено подробное описание дизайна

работы, критериев включения и невключения пациентов в исследование. Описаны клинические, эпидемиологический, инструментально-лабораторные, молекулярно-генетические методы, примененные в исследовании. Приведены методы статистической обработки полученных данных. В диссертационное исследование было включено 4193 человек, в том числе 3456 пациентов с инсультом и 737 лиц из группы сравнения. Количество пациентов, включенных в исследование, является достаточным для выполнения работы согласно поставленным задачам. Основные результаты диссертационной работы представлены в главах 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

В главе 3 описаны результаты исследования эпидемиологии инсульта, которое было проведено с применением метода территориально-популяционного регистра, зарегистрировавшего 2314 случая инсульта за 2015-2017 гг. среди населения в возрасте 25 лет и старше в городе Якутске. Было установлено, что для изучаемой популяции характерна большая доля внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний, которая составила 25,3% от общего количества инсультов. Показано, что стандартизованные по возрасту (евростандарт) показатели заболеваемости и смертности от внутримозговых кровоизлияний выше у мужчин в сравнении с женщинами, в то время как заболеваемость и смертность от субарахноидальных кровоизлияний не имели статистически значимых различий в зависимости от пола. Отдельная подглава посвящена эпидемиологии инсульта среди трудоспособного населения (возраст 25-64 лет), для которого также подтверждены более высокие показатели заболеваемости и смертности от внутримозговых кровоизлияний среди мужчин в сравнении с женщинами. Показано, что доля геморрагических форм была наибольшей среди пациентов с инсультом молодого возраста (25-44 года) в сравнении с пациентами среднего и пожилого возраста.

Несомненный интерес представляют полученные в ходе диссертационного исследования данные, отражающие этнические особенности эпидемиологии инсульта. Показано, что для азиатской расы

характерна большая доля внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний по сравнению с европеоидной расой (23,9% против 13,8% соответственно). Установлено, что лица азиатской расы заболевают внутримозговыми кровоизлияниями в более молодом возрасте. Уточнено, что показатели летальности от внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний в острый период заболевания (28 суток) не имеют значимых различий в зависимости от этнической принадлежности.

В главе 4 представлены результаты исследования распространенности модифицируемых факторов риска инсульта среди 1283 пациентов с первичным инсультом. Установлено, что среди пациентов европеоидной расы более часто встречаются фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе и другие болезни сердца, включая стабильные формы ишемической болезни сердца, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии, по сравнению с пациентами азиатской расы. Показано, что данные различия характерны для пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями мужского и женского пола, в то время как среди мужчин и женщин с субарахноидальными кровоизлияниями значимых различий в распространенности факторов риска между этническими группами не установлено.

Особый интерес вызывают результаты исследования ассоциации показателей липидного спектра крови с риском внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний у лиц молодого и среднего возраста. Установлено, что для пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями азиатской расы по сравнению с группой, включившей сопоставимых по возрасту и этнической принадлежности здоровых лиц, характерны повышенные уровни триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, а также более низкие показатели общего холестерина сыворотки и липопротеинов высокой плотности. Аналогично представлены результаты исследования в группе пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, среди которых установлены статистически значимые повышенные уровни триглицеридов у мужчин и женщин, липопротеинов низкой плотности у

женщин, также более низкие показатели общего холестерина сыворотки и липопротеинов высокой плотности по сопоставлению с группой сравнения.

В главе 5 описаны клинические особенности геморрагического инсульта в Якутии. Исследование проведено в группе из 1732 пациентов. Установлено, что частота аневризм сосудов головного мозга меньше среди мужчин по сопоставлению с женщинами (18,6% против 33,2%). Частота других сосудистых аномалий (артерио-венозных мальформаций, кавернозных ангиом, болезни мойя-мойя) не имеет значимых различий между гендерными группами.

При исследовании группы из 1155 пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями показано, что у пациентов азиатской расы чаще диагностируются гематомы латеральной локализации, а у пациентов европеоидной расы – гематомы смешанной локализации. Установлено, что среди пациентов женского пола коренного этноса азиатской расы средний объем супратенториальных гематом статистически значимо меньше, чем у пациентов женского пола европеоидной расы. Особое значение в результатах диссертационной работы имеет построение многофакторных регрессионных моделей, определяющих риск летального исхода и риск неблагоприятного функционального исхода от внутримозгового кровоизлияния среди выживших пациентов, при котором в конце острого периода заболевания оценка по шкале Рэнкин составляет 4 или 5 баллов. Показано, что модель прогнозирования летального исхода включает такие предикторы как объем гематомы, баллы Glasgow в дебюте заболевания, смещение срединных структур головного мозга по данным нейровизуализационных исследований; оперативное удаление гематомы; наличие алкоголизма в анамнезе, наличие сахарного диабета, осложнения заболевания в виде пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, церебро-кардиального синдрома. Предикторами неблагоприятного функционального исхода внутримозгового кровоизлияния являются большой объем гематомы, выраженная неврологическая симптоматика по шкале NIHSS, наличие прорыва крови в желудочки мозга. Показано, что полученные модели

прогноза летального исхода и неблагоприятного функционального исхода обладают хорошей прогностической способностью как в общей группе, так и среди пациентов азиатской расы и европеоидной расы.

В главе 6 изучены клинические особенности субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм головного мозга. Обследована группа из 446 пациентов. Установлены значимые различия в локализации аневризм в зависимости от пола, заключающиеся в большей частоте аневризм передней мозговой артерии и передней соединительной артерии, меньшей частоте аневризм внутренней сонной артерии у мужчин в сравнении с женщинами. Показано, что множественные аневризмы у женщин диагностируются чаще, чем у мужчин.

Значительный интерес представляют исследования этнических особенностей в локализации аневризм. Установлено, что среди пациентов европеоидной расы мужского пола наиболее распространены были аневризмы передней мозговой и передней соединительной артерий, а у женщин наиболее распространенной локализацией был интракраниальный сегмент внутренней сонной артерии. У пациентов азиатской расы, напротив, была установлена более частая локализация аневризм на средней мозговой артерии как у мужчин, так и у женщин. Установлено, что у женщин азиатской расы доля аневризм средней мозговой артерии была статистически значимо больше, чем у женщин европеоидной расы.

Результаты диссертационного исследования показали, что диаметр купола аневризмы от 7 мм до 9,9 мм статистически значимо чаще диагностируется у разорвавшихся аневризм по сравнению с неразорвавшимися аневризмами. Представлены модели прогнозирования исходов субарахноидальных кровоизлияний при разрыве аневризм, в которых предикторами летального исхода являются наличие острой окклюзионной гидроцефалии, баллы Glasgow в дебюте заболевания, наличие цереброкардиального синдрома, а предикторами неблагоприятного функционального исхода среди выживших пациентов являются наличие и

объем гематомы, выраженность неврологической симптоматики в дебюте заболевания.

В главе 7 представлены результаты молекулярно-генетического исследования возможной ассоциации риска субарахноидальных кровоизлияний с носительством полиморфизмов Gln12Ter гена *AMPD1* (rs146422068), Thr715Pro гена *SELP* (rs6133), I/D гена *ACE* (rs4646994), Thr174Met гена *AGT* (rs4762), полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. Исследование проведено в группе из 77 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием азиатской расы и в группе из 200 здоровых лиц. Показано, частота носительства аллеля С и генотипа АС полиморфизма A1166C гена была выше в группе пациентов по сопоставлению с группой сравнения, для других исследованных полиморфизмов не установлено значимых различий между исследуемыми группами.

В главе 8 приведены результаты исследования генетических факторов предрасположенности к геморрагическим осложнениям при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Установлено, что носительство генотипа АА полиморфизма -1639G> А гена *VKORC1* статистически значимо выше среди пациентов азиатской расы по сравнению с европеоидной расой, носительство генотипа GA, напротив, статистически значимо ниже, так же, как и аллеля G. Подтверждено, что среди пациентов азиатской расы частота носительства генотипа *1/*1 *CYP2C9* статистически значимо выше, чем у пациентов европеоидной расы. Не установлено статистически значимых различий в частоте аллелей *CYP2C9**1, *CYP2C9* *2, *CYP2C9**3 между исследуемыми группами.

В главе 9 представлено обсуждение результатов исследования, в котором приведен сравнительный анализ полученных результатов диссертационной работы с данными других исследований. В заключении кратко представлены основные результаты исследования с их обобщением и интерпретацией.

Диссертационную работу завершают выводы и практические рекомендации, которые согласуются с результатами исследования и положениями, выносимыми на защиту, и соответствуют поставленным задачам.

Личное участие автора

Автором выполнены разработка дизайна исследования, оценка состояния научной проблемы, выполнен обзор литературы по теме исследования, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выводы и практические рекомендации. Автором лично осуществлялись сбор клинического материала; анализ данных лабораторно-инструментальных методов исследования; внесение данных на электронный носитель; заполнение территориально-популяционного регистра инсульта; формирование базы данных клинических показателей и результатов лабораторно-инструментальных исследований; отбор пациентов на молекулярно-генетическое исследование и анализ полученных данных. Статистический анализ результатов исследования, интерпретация и научное обоснование выводов выполнены автором работы. Автором разработан алгоритм формирования групп высокого риска заболевания для диспансерного наблюдения.

Сведения о полноте опубликованных основных результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Чугуновой С.А. содержит обоснование актуальности темы, научную новизну, теоретическую и практическую

значимость работы, описание методологии и методов работы, основных результатов исследования, выводы и практические рекомендации и полностью соответствует основным положениям диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний нет. Диссертационная работа заслуживает высокой оценки, приведенные ниже вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

1. Проводился ли в рамках клинического этапа исследования сравнительный анализ клинических особенностей, факторов риска геморрагических инсультов пациентов азиатской расы коренных и некоренных этносов?

2. С чем на Ваш взгляд связана более высокая распространенность артериальной гипертонии у пациентов азиатской расы в сравнении с европеоидной?

При оценке факторов развития аневризм у лиц молодого возраста учитывали признаки дисплазии соединительной ткани?

В исследовании показана взаимосвязь нарушения липидного обмена с развитием как внутримозгового, так и субарахноидального кровоизлияний, как Вы думаете, каков механизм этого процесса?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Чугуновой Саргыланы Афанасьевны «Комплексный клинический, эпидемиологический и генетический анализ геморрагического инсульта в различных этнических группах» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы – выявление этнических особенностей клинической картины и факторов риска геморрагического инсульта, а также локализации церебральных сосудистых аномалий у представителей различных расовых групп.

Диссертация Чугуновой Саргыланы Афанасьевны полностью соответствует требованиям согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.24 Неврология.

Отзыв направляется в Диссертационный совет 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой неврологии,
доктор медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации
3.1.24. Неврология

Щепанкевич Лариса
Александровна

Даю согласие на сбор, обработку и
хранение персональных данных

Щепанкевич Л.А.

Подпись доктора медицинских наук
Щепанкевич Ларисы Александровны
«ЗАВЕРЯЮ»:

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрав РФ

Кох О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7 (383) 222-32-04
e-mail: rectorngmu@yandex.ru; сайт: <http://www.ngmu.ru>
«3» сентября 2024 г.