

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, ведущего научного сотрудника неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Исаковой Елены Валентиновны на диссертационную работу Сазоновой Валерии Юрьевны «Факторы, определяющие развитие основных подтипов ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 74 лет», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы диссертации

Ишемический инсульт является одной из ведущих проблем здравоохранения большинства стран мира, что обусловлено его значительной долей в структуре заболеваемости, смертности и стойкой утраты работоспособности во всем мире.

Несмотря на то, что основные факторы риска развития ишемического инсульта хорошо изучены и известны, в реальной клинической практике мы сталкиваемся с тем, что большая часть пациентов имеют одновременно несколько модифицируемых факторов риска, между которыми существует взаимное влияние, которое может при их сочетании увеличивать риск развития ишемического инсульта.

Кроме того, вклад отдельных факторов риска и их комбинаций в развитие основных подтипов ишемического инсульта различается. В связи с этим существует задача исследования совокупностей факторов риска в различных гендерных и возрастных группах пациентов и отбора наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на развитие основных подтипов ишемического инсульта, с последующим анализом вклада каждого отдельного фактора.

В настоящее время особое внимание уделяется проблеме гендерных и возрастных особенностей факторов риска развития ИИ. Активно обсуждаются эпидемиологические аспекты распространенности отдельных факторов, биологические и генетические особенности возникновения и течения артериальной гипертензии и атеросклероза, приводящих к развитию различных подтипов ишемического инсульта.

Отдельные исследования показывают возможность кумулятивного влияния различных факторов риска, приводящего к увеличению вероятности нарушений мозгового кровообращения в общей популяции и в отдельных подгруппах пациентов. Однако точной статистически обоснованной информации об особенностях взаимного влияния факторов на риск развития подтипов ИИ в различных гендерных и возрастных группах на сегодняшний день нет. На сегодняшний день нет четкого понимания различий между группами

пациентов среднего и пожилого возраста, как основной части трудоспособного населения в мире. Изучение этой проблемы необходимо для своевременного выявления факторов риска и оценки значимости их совокупности для разработки персонифицированного подхода к первичной и вторичной профилактике инсульта.

Изучение гендерных и возрастных особенностей сочетания факторов риска позволит персонифицировать подходы к первичной и вторичной профилактике ишемических инсультов, что будет способствовать уменьшению заболеваемости, смертности и стойкой утраты трудоспособности населением.

Из вышесказанного следует, что тема диссертационного исследования Сазоновой В.Ю. 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. Выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту, основаны на представленных результатах анализа данных, логически следуют из них и полностью соответствуют цели и задачам работы. По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ.

Новизна исследования заключается в том, что в работе проведена комплексная оценка совокупности факторов риска, влияющих на развитие основных подтипов ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45-74 лет, и уточнен соотносительный вклад отдельных факторов риска в найденных совокупностях. Автором выявлены гендерные различия значимости сочетаний факторов риска, приводящих к развитию основных подтипов ишемического инсульта, и определена их прогностическая значимость для каждой исследованной подгруппы пациентов. На основании проведенного анализа автором предложены алгоритмы оценки риска развития основных подтипов ишемического инсульта у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста, которые являются неинвазивными и доступными в выполнении технологиями, позволяющими стратифицировать пациентов различного пола в возрасте 45-74 лет с высоким риском развития основных подтипов ишемического инсульта.

Ценность диссертационной работы для науки и практики

Научно-практическая ценность диссертационной работы Сазоновой В.Ю. не вызывает сомнений. Автором показано, что для пациентов среднего и пожилого возраста характерны гендерные особенности сочетаний и взаимного влияния основных факторов

риска на риск развития ишемического инсульта. Так значимыми факторами риска ишемического инсульта для лиц обоих полов являются фибрилляция предсердий, транзиторные ишемические атаки в анамнезе и высокая степень артериальной гипертензии.

Фибрилляция предсердий, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, ТИА и инфаркты мозга в анамнезе в большей степени влияют на риск развития ишемического инсульта у женщин, высокая степень артериальной гипертензии и атеросклероз каротидных артерий - у мужчин. Вышеописанные данные проведенного исследования позволяют персонифицировать подход к первичной и вторичной профилактике инфарктов головного мозга у лиц трудоспособного возраста.

Особую значимость имеет оценка совокупностей факторов риска, влияющих на развитие основных подтипов ишемического инсульта, для лиц мужского и женского пола с использованием современных методов статистического анализа. Для каждой исследуемой подгруппы пациентов с учетом пола, возраста и патогенетического подтипа инсульта были построены многофакторные регрессионные модели методом логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда. Приведена чувствительность и специфичность построенных моделей для каждой подгруппы. Стоит отметить высокие значения этих показателей (не ниже 70%). По результатам проведенного анализа сделаны выводы об особенностях сочетания факторов риска, приводящих к развитию ишемического инсульта, в различных подгруппах лиц среднего и пожилого возраста, а также об особенностях влияния каждого фактора риска в отдельных группах пациентов. Показаны гендерные и возрастные различия сочетания факторов риска, которые представляют несомненный научный и практический интерес и являются основой для проведения дальнейших исследований.

Результаты проведенного исследования позволяют понять, на какие модифицируемые факторы риска развития ишемического инсульта необходимо обращать внимание при проведении лечебно-профилактических мероприятий в различных гендерных группах. Они имеют важное практическое значение и применимы в гендерно-ориентированной оценке групп высокого риска развития ишемического инсульта.

В диссертации сформулированы практические рекомендации, являющиеся основой для оценки состояния здоровья мужчин и женщин среднего и пожилого возраста и определения объема лечебно-профилактических мероприятий, направленных на профилактику острых НМК

Таким образом, в диссертационной работе Сазоновой В.Ю. получены новые данные о гендерных особенностях сочетания факторов риска ишемического инсульта у лиц от 45 до 74 лет, которые позволяют персонифицировать подход к профилактике и лечению

острых нарушений мозгового кровообращения и могут применяться в стационарной и амбулаторной практике неврологов, кардиологов и терапевтов.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация Сазоновой В.Ю. оформлена в традиционном стиле, изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 12 рисунков. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список таблиц, список рисунков. В списке литературы содержится 26 отечественных и 223 зарубежных литературных источников, а также 5 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

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 эпидемиологические данные по ОНМК, приводятся результаты отечественных и зарубежных исследований, посвященных факторам риска развития инсульта с учетом гендерных и возрастных особенностей, раскрывается противоречивость имеющихся на сегодняшний день данных литературы, что подтверждает актуальность темы настоящего исследования. Обзор литературы хорошо структурирован, изложен хорошим научным языком.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. В ней представлено описание дизайна работы, критериев включения и невключения пациентов в исследование, технические особенности проведения лабораторных и инструментальных методов обследования, подробно описываются подходы к оценке факторов риска ишемического инсульта, приводятся методы статистической обработки полученных данных. Количество пациентов, включенных в исследование (380 мужчин и 348 женщин), является достаточным для выполнения работы согласно поставленным задачам.

Основные результаты диссертации представлены в Главе 3. В этой главе представлено описание групп исследования – основной группы пациентов с ишемическим инсультом и группы сравнения пациентов с хронической ишемией головного мозга – с

учетом распределения пациентов по полу и возрастным группам, а также распределение пациентов с ишемическим инсультом по подтипам согласно классификации TOAST. Подтверждена более частая встречаемость атеротромботического инсульта у мужчин, кардиоэмболического – у женщин. Приведено распределение факторов риска и средний уровень основных антропометрических и лабораторных показателей у мужчин и женщин с ишемическим инсультом в возрасте от 45 до 74 лет. Уточнено, что женщины с ишемическим инсультом старше мужчин, у них выше уровень общего холестерина и ЛПВП и чаще встречается фибрилляция предсердий. У мужчин с ишемическим инсультом чаще встречаются такие факторы риска, как артериальная гипертензия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, злоупотребление алкоголем и курение. В работе исследованы факторы риска ишемического инсульта, наиболее характерные для женщин и для мужчин в общей исследуемой популяции лиц в возрасте от 45 до 74 лет, в отдельных возрастных группах пациентов среднего и пожилого возраста и подгруппах с наиболее часто встречающимися подтипами ишемического инсульта – атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным. Особую роль в результатах диссертационной работы играет построение многофакторных регрессионных моделей, определяющих риск развития ишемического инсульта в указанных выше подгруппах пациентов. Показано, что сочетание факторов риска, приводящих к инульту, и сила влияния этих факторов имеют гендерные особенности во всех исследованных подгруппах. Из проведенного анализа следует, что сочетание ТИА в анамнезе, фибрилляции предсердий и высокой степени артериальной гипертензии является общим для лиц мужского и женского пола, при этом дополнительно наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий увеличивает шанс развития ишемического инсульта у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет, предшествующие инфаркты мозга и наличие сахарного диабета – у женщин в возрасте от 45 до 74 лет. Аналогично представлены результаты анализа в подгруппах пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным подтипами инсульта. У мужчин с атеротромботическим инсультом наиболее значимой комбинацией факторов риска являлось наличие ТИА в анамнезе, атеросклероза каротидных артерий и высокая степень АГ, у женщин в многофакторную модель помимо общих с мужчинами вышеописанных факторов в многофакторную регрессионную модель также вошли наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе и, злоупотребление алкоголем. При кардиоэмболическом инсульте у мужчин наиболее значимой комбинацией факторов риска является сочетание фибрилляции предсердий, ТИА в анамнезе, высокие степени артериальной гипертензии и ИБС. У женщин общими с мужчинами факторами риска развития кардиоэмболического инсульта были фибрилляция предсердий, ТИА в анамнезе, высокие степени артериальной гипертензии, при этом, в отличие от мужчин, наличие инфаркта миокарда в анамнезе у женщин являлось наиболее значимым фактором риска

развития кардиоэмболического инсульта. Кроме того, у женщин отмечено «протективное» влияние гиперхолестеринемии в отношении развития кардиоэмболического инсульта, снижающая шанс развития инсульта в 0,159 раз. При анализе в подгруппе пациентов с лакунарным инсультом у мужчин и у женщин наиболее значимой комбинацией факторов риска являлось наличие инфарктов мозга в анамнезе и степень артериальной гипертензии, однако, у женщин помимо общих с мужчинами факторов риска в многофакторную модель лакунарного инсульта вошло наличие сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе. Дополнительно в работе был проведен анализ факторов риска инсульта в подгруппах пациентов от 45 до 59 лет и от 60 до 74 лет. В подгруппе пациентов среднего возраста было показано, что у мужчин наиболее значимой комбинацией факторов риска ишемического инсульта является наличие ТИА в анамнезе и высокая степень артериальной гипертензии, у женщин, помимо общих с мужчинами факторов в регрессионную модель дополнительно вошли фибрилляция предсердий и наличие инфарктов мозга в анамнезе. У пациентов пожилого возраста для мужчин основным фактором риска является высокая степень артериальной гипертензии, у женщин помимо степени артериальной гипертензии значимым фактором риска являлась фибрилляция предсердий.

В Главе 4 приведено обсуждение результатов исследования, где проведено обобщение и анализ представленных данных и их сопоставление с результатами ранее опубликованных научных исследований.

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

Сведения о полноте опубликованности основных результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Сазоновой В.Ю. содержит обоснование актуальности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описание методологии и методов исследования, основных результатов исследования, выводы и практические рекомендации и полностью соответствует основным положениям диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Сазоновой Валерии Юрьевны «Факторы, определяющие развитие основных подтипов ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте от 45 до 74 лет» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – изучение факторов риска развития ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы и их сочетания у пациентов среднего и пожилого возраста, что имеет важное научное и практическое значение для клинической неврологии.

Диссертация Сазоновой Валерии Юрьевны 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 кандидата 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:

Профессор кафедры неврологии
факультета усовершенствования врачей,
ведущий научный сотрудник неврологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук

Исакова Е.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

Исакова Е.В.

« 18 » апреля 2024 г.

Подпись профессора кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, ведущего научного сотрудника неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктора медицинских наук Исаковой Елены Юрьевны

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор

Берестень Н.Ф.

« 18 » апреля 2024 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Тел. +7 (495) 681-35-09 e-mail: moniki@monikiweb.ru Web-сайт: www.monikiweb.ru