

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной работе
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., профессор

В.В. Томсон

« 20 » января 2023 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Афанасьевой Марины Юрьевны на тему: Клинические и диагностические особенности синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы диссертации

Цереброваскулярные заболевания являются важной медико-социальной проблемой в связи с частым развитием осложнений, приводящих к высокой инвалидизации и смертности. Одним из заболеваний церебральной артериальной системы является синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ), который проявляется остро развивающейся интенсивной головной болью, возможными очаговыми или общемозговыми симптомами, судорожным синдромом, а также характерными нейровизуализационными признаками. До настоящего времени СОЦВ остается недостаточно часто выявляемым заболеванием, несмотря на сформированные диагностические критерии, представленные в 2007 г. L.N.Calabrese с соавторами. Частота встречаемости

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России	
Диссертационные советы	
Вх. №	52 от 25.01.2023 г.
Приложение на	— листах

СОЦВ в популяции остается недостаточно изученной. СОЦВ в большинстве случаев развивается у женщин до 50 лет, у мужчин развивается примерно на 10 лет раньше. Осложненное течение наблюдается в 10-79% случаев по данным различных литературных источников, смертность достигает 2%. Учитывая развитие заболевания у трудоспособного населения, раннее диагностирование СОЦВ и назначение медикаментозного лечения имеет важное социальное значение. Особенностью СОЦВ является отсроченное появление характерных нейровизуализационных признаков в виде сегментарного спазма церебральных артерий, на 16-26 сутки от начала заболевания. В связи с этим клиницисты относят симптомы СОЦВ к признакам более известных заболеваний, и могут назначать вазоактивные препараты, способствующие усугублению церебрального вазоспазма. Патогенез заболевания, значение сопутствующей патологии и генетической предрасположенности к развитию СОЦВ остаются недостаточно изученными. Для СОЦВ характерна динамика развития осложнений – на первой неделе от начала заболевания чаще развиваются неаневризматическое субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияния, судорожные пароксизмы, отек головного мозга, синдром задней обратимой энцефалопатии. В течение второй-третьей недели развиваются ишемические осложнения в виде транзиторных ишемических атак и инфарктов головного мозга.

Несмотря на монофазное доброкачественное течение СОЦВ без развития новых симптомов, тяжелый неврологический дефицит может сохраняться у 10% пациентов и связан с последствиями осложнений заболевания.

СОЦВ является состоянием, распознавание которого требует совместного участия неврологов и специалистов по лучевой диагностике. Разрешающая способность методов нейровизуализации и характерной для СОЦВ последовательности изменений на МР-артериографии существенно влияют на диагностику СОЦВ. Раннее установление диагноза и начало патогенетического лечения СОЦВ может предотвратить осложненное течение и сохранить здоровье этой группы пациентов.

Все вышесказанное говорит об актуальности научной темы автора исследования.

Достоверность материала и степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций

В ходе исследования в основную группу были включены 129 пациентов с клинико-нейровизуализационными проявлениями, соответствующими диагностическим критериям СОЦВ и 154 пациента с цефалгическим синдромом, не подходящими под диагностические критерии СОЦВ. Исследование проводилось на базе неврологических отделений Клиники федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период 2013-2021 гг. Пациенты тщательно отбирались согласно критериям включения и исключения из исследования. Возрастной диапазон составил 18-67 лет, пациенты обеих групп были разделены по возрастным категориям: лица 18-44 лет были отнесены к молодому возрасту, 45-59 лет – среднему и старше 60 лет – к пожилому возрасту. Все обследуемые пациенты проходили неврологический осмотр по стандартной методике, а также нейровизуализационное исследование церебральных артерий в виде МР-артериографии. МРТ головного мозга было проведено 97 обследованным основной группы, среди пациентов группы сравнения 125 пациентов подверглись МРТ головного мозга, 29 пациентам была проведена компьютерная томография головного мозга. Кроме того, 70 пациентам основной группы и 65 пациентам группы сравнения выполнена магнитно-резонансная флебография, а также проведено молекулярно-генетическое исследование предрасположенности к тромбофилическим состояниям – 48 пациентам с СОЦВ и 50 пациентам с цефалгическим синдромом, не соответствующим критериям СОЦВ. В ходе исследования использованы современные методы исследования и статистического анализа, сформулированные в диссертации выводы, положения и практические рекомендации аргументированы, основаны на достаточном

количестве фактического материала, научно обоснованы и логически вытекают из системного анализа результатов диссертационной работы. Работа выполнена в научном стиле изложения материала и логично отражают научную и практическую значимость диссертации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В диссертационном исследовании впервые выполнен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных, результатов нейровизуализации и молекулярно-генетического исследования у пациентов с СОЦВ и обследуемых с цефалгиями, не соответствующими критериям СОЦВ, разработан необходимый комплекс обследований пациентов с громopodobными головными болями, позволяющим верифицировать диагноз СОЦВ и предупредить развитие осложнений заболевания. Впервые обнаружена взаимосвязь ангиодисплазий артериальной и венозной систем головного мозга, наличия полиморфизмов генов тромбофилических состояний и развития СОЦВ. Обнаружена ассоциация полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора тканевого активатора плазминогена и фибриногена с развитием сегментарного церебрального вазоспазма.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования

Учитывая особенности СОЦВ, возможность развития серьёзных осложнений заболевания, тщательный сбор анамнеза и выявление возможных факторов, провоцирующих возникновения СОЦВ, является крайне важным. Продемонстрирована необходимость своевременного проведения нейровизуализационных методов исследования: КТ головного мозга в дебюте заболевания, МР-артериографии на 16-26 сутки от начала заболевания, МР-флебографии в отсроченном периоде, для установления диагноза, исключения осложненного течения и своевременного начала лекарственной терапии. Обоснована целесообразность исследования генетических полиморфизмов тромбофилии у пациентов с СОЦВ. Разработан алгоритм обследований пациентов

с громоподобными головными болями на догоспитальном и госпитальном этапах, что позволит увеличить выявляемость СОЦВ врачами неврологами, назначить своевременное рациональное лечение и снизить риск неблагоприятного течения заболевания.

Структура и содержание работы

Структура диссертации отвечает поставленным задачам, написана в традиционном стиле. Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, содержит введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перечень сокращений, библиографический указатель, состоящий из 56 работ отечественных и 131 работу зарубежных авторов. Диссертация содержит 27 таблиц и 10 рисунков.

Во введении автор раскрывает актуальность темы диссертационного исследования, формулирует цель и задачи исследования, представляет теоретическую и практическую значимость, научную новизну, определяет основные положения, выносимые на защиту, отражает информацию об апробации работы и внедрении результатов исследования в практику.

В первой главе автором представлены современные литературные данные о диагнозе СОЦВ, преимущественно материалами зарубежных исследований. Приведены основные сведения об эпидемиологии, патогенезе, известных факторов, способствующих развитию СОЦВ, о клинической картине, диагностических критериях, лабораторных и нейровизуализационных признаках изучаемого синдрома. Описаны сложности дифференциальной диагностики, осложнения заболевания и основные рекомендации по лечению СОЦВ.

Во второй главе представлены дизайн исследования, описание критериев включения и исключения из исследования, подробно описаны методы, используемые в ходе исследования. Достоверность сбора материалов не вызывает сомнений.

В третьей главе автор раскрывает общую характеристику обследуемых пациентов, результаты собственных исследований с наглядной демонстрацией в виде таблиц и рисунков. Подробно описаны субъективные данные, проведена оценка очаговых симптомов, выявлены основные триггеры СОЦВ, представлены данные нейровизуализационных методов исследования, результатов молекулярно-генетического исследования. Полученные данные были сопоставлены между основной группой пациентов и группой сравнения, а также между пациентами разных возрастных групп и подвергались статистическому анализу. Кроме того, изложены 2 клинических случая с демонстрацией результатов МР-артериографии.

В четвертой главе автор проводит обсуждение полученных результатов, сопоставляет полученные данные с данными литературных источников.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты проведенного исследования. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям диссертационной работы и подводят общий итог исследования.

В автореферате в полном объеме представлено содержание диссертации. Текст диссертации и автореферата изложены последовательно, согласно современным требованиям.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу неврологического отделения №1 (12-2) клиник ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, неврологического отделения ФГБУЗ Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, неврологического отделения №2 для больных острым нарушением мозгового кровообращения СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» и используются в

учебном процессе кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Результаты диссертационной работы Афанасьевой М.Ю. могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую работу амбулаторно-поликлинических отделений, региональных сосудистых центров и неврологических отделений круглосуточных стационаров, в работу врачей неврологов и врачей лучевой диагностики, что позволит максимально эффективно и на ранних этапах выявлять пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции, своевременно назначать лекарственную терапию и снизит риск развития осложненного течения заболевания. Кроме того, результаты диссертационной работы следует рекомендовать к дальнейшему внедрению в курс лекционных и практических занятий других медицинских ВУЗов, циклов повышения квалификации врачей неврологов.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертации нет. Отмечаются единичные стилистические ошибки.

В процессе изучения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Почему магнитно-резонансную ангиографию необходимо проводить на 16-26 сутки от начала развития синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции?
2. Отмечались ли у обследованных Вами пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции изменения по результатам ультразвуковой доплерографии?
3. Какие препараты использовали для лечения пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции? В чем заключался терапевтический эффект от проводимого лечения?

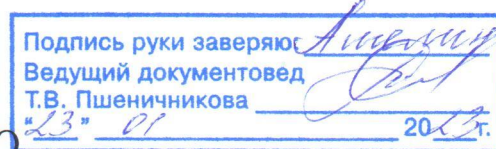
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Афанасьевой Марины Юрьевны на тему: «Клинические и диагностические особенности синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции» является научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача - улучшение диагностики синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции, имеющая важное значение для практикующих врачей-неврологов и лучевых диагностов.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., №842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Афанасьева Марина Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, протокол № 9 от «12» января 2023 года

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО
«Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



А.В. Амелин