

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации Тибекиной Людмилы Михайловны на диссертационную работу Афанасьевой Марины Юрьевны на тему: «Клинические и диагностические особенности синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции», выполненной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Афанасьевой Марины Юрьевны посвящена изучению клинических и диагностических особенностей синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ). Целью её исследования явилось совершенствование диагностики СОЦВ при использовании комплекса клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных для своевременного назначения лекарственной терапии и профилактики осложнений заболевания. Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции является одним из проявлений цереброваскулярных заболеваний, которые остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения во всем мире (Dorrance A.M. et al., 2015; Kim A. S. et al., 2015; Вознюк И.А. с соавт., 2019; Танащян М.М. с соавт., 2022; и др.)

Он впервые был описан в 1999 году (D.W. Dodick, et al.), а в 2007 (L.H. Calabrese et al.) и 2015 годах (T.Kim et al.). были пересмотрены и дополнены его диагностические критерии. Основным клиническим проявлением СОЦВ является интенсивная (громоподобная) головная боль. В международной классификации головных болей 3 пересмотра от 2018 г. СОЦВ входит в группу заболеваний под кодом 6. – головные боли, связанные с поражениями сосудов головного мозга и/или шеи; в подразделе 6.7.3. – головная боль, связанная с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции. Однако, диагностика и дифференциальная диагностика данного заболевания до настоящего времени вызывает трудности не



только у неврологов, но и специалистов лучевой диагностики, которые часто описывают нейровизуализационную семиотику, особенно изменения церебральных артерий при этом синдроме, как «поточковые артефакты».

Возникающая при СОЦВ головная боль часто расценивается как симптом других неврологических заболеваний, таких как внутримозговые кровоизлияния, мигрень, диссекция церебральных артерий, тромбозы церебральных вен и синусов, спонтанная внутричерепная гипотензия и др. и может ошибочно приводить к назначению лекарственных препаратов, ухудшающих течение заболевания.

Осложнения, возникающие при СОЦВ, по данным литературы, достигают 79% с последующей инвалидизацией у 10% пациентов, а летальность варьирует от 1,4% до 2% (Chen S.P. et al., 2015; Caria F. et al., 2019), что чаще связано с несвоевременной диагностикой и началом патогенетической терапии. В настоящее время имеется немного публикаций, отражающих данную проблему с позиций анализа комплексного обследования пациентов с использованием современных высокотехнологичных инструментальных, лабораторных методов исследования. Окончательно не определены четкие временные рамки диагностики СОЦВ, не разработаны диагностические алгоритмы обследования больных с громкоподобной головной болью на догоспитальном и госпитальном этапах, недостаточно изучены патогенетические особенности СОЦВ. При этом отсутствуют убедительные данные по сопутствующим патологиям и ассоциированным с СОЦВ генетическим полиморфизмам. Поэтому развернутое исследование с поиском возможных взаимосвязей различных триггеров, клинико-нейровизуализационных данных и сопутствующих патологий у пациентов с СОЦВ, с осложненным течением заболевания является безусловно актуальным и практически значимым.

Степень обоснованности научных положений, выводов, результатов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Марины Юрьевны проанализированы данные 129 пациентов с установленным диагнозом СОЦВ в сравнении с результатами

пациентов, страдающих цефалгическим синдромом, не соответствующим критериям СОЦВ (154 человек).

Решение поставленных задач автором основано на очень детальном клинико-неврологическом обследовании больных, анализа данных методов нейровизуализации молекулярно-генетического исследования тромбофилических состояний.

Применение диагностического комплекса, состоящего из традиционного неврологического, нейровизуализационного, молекулярно-генетического методов исследования, позволили получить объективные данные, позволяющие считать изучаемую патологию преобладающей в молодом возрасте и у лиц женского пола.

Автором уточнены основные очаговые неврологические симптомы, триггерные факторы, частота осложненного течения заболевания и судорожного синдрома в дебюте синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции, а также индуцированного лекарственными препаратами варианта заболевания. Определены нейровизуализационные признаки синдрома, взаимосвязь СОЦВ с диспластическими изменениями артериальной и венозной систем головного мозга, наличие нарушенного венозного оттока из полости черепа. Установлена ассоциация развития СОЦВ с тромбофилическими полиморфизмами генов метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора тканевого активатора плазминогена и фибриногена. Обоснована своевременность проведения дообследования пациента.

Использованные автором современные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным задачам.

Высокий научно - методический уровень исследования позволил автору обеспечить достаточную степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, отраженные в диссертационной работе, подтверждены результатами собственных наблюдений, соотносящимися с данными анализа научной литературы и соответствуют специальности 3.1.24 – «Неврология».

Достоверность и новизна исследования научных положений, выводов, результатов, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы Марины Юрьевны подтверждается достаточным количеством обследуемых больных (283 человека: 129 пациентов - основная группа и 154 человека – группа сравнения) и объемом проводимых исследований, наличием критериев отбора пациентов, современной методологической базой с использованием высокотехнологичного оборудования, адекватной статистической обработкой полученных результатов, а также сопоставлением их с данными источников литературы последних лет по рассматриваемой тематике. Использована программная система STATISTICA for Windows (StatSoft Inc., США), версия 10 и пакет программ прикладного статистического анализа методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность результатов работы подтверждена также публикациями основных положений в рецензируемых научных изданиях, обсуждением на всероссийских и международных научных конгрессах и конференциях. Научные положения, изложенные в диссертационной работе, аргументированы и отражают ее основное содержание. Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна работы заключается в разработке комплекса обследований пациентов с громopodobными головными болями для предупреждения развития осложнений синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции, с учетом диагностированных ангиодисплазий артериальной и венозной систем головного мозга. Выявлена ассоциация полиморфизмов генов тромбофилических состояний: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1 675 5G>4G) и фибриногена (G455A) с развитием синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Диссертационное исследование Афанасьевой М.Ю. безусловно имеет научно-практическое значение и направлено на совершенствование диагностики СОЦВ, способствуя ранней диагностике и назначению своевременного патогенетического лечения. Важным аспектом диссертационной работы Марины Юрьевны является проведение молекулярно-генетического исследования на наличие полиморфизма тромбофилических генов у больных с СОЦВ, выделение показателей, имеющих прогностическое значение течения СОЦВ, уточнение сопутствующих СОЦВ состояний. Определены нейровизуализационные признаки синдрома, взаимосвязь СОЦВ с диспластическими изменениями артериальной и венозной системами головного мозга, наличие нарушенного венозного оттока из полости черепа у пациентов с СОЦВ.

Ею сформированы алгоритмы обследования пациентов с громоподобной головной болью на догоспитальном и госпитальном этапах, что позволяет быстро идентифицировать пациентов с СОЦВ, обеспечить своевременную лекарственную терапию и уменьшить риск развития осложнений и неблагоприятного исхода у этой группы пациентов.

Таким образом, на основании результатов выполненного автором исследования предложено решение важной социальной и научно-практической задачи – сформированы алгоритмы обследования пациентов с выраженным цефалгическим синдромом, которые позволяют верифицировать диагноз СОЦВ. Представлены новые данные об обнаружении взаимосвязи ангиодисплазий артериальной и венозной систем головного мозга и ассоциация полиморфизмов генов тромбофилических состояний с развитием СОЦВ, что способствует обеспечению своевременного назначения лекарственной терапии, уменьшению риска развития осложненного течения заболевания.

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 «Елизаветинская больница», первичного сосудистого отделения СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» и в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану на 121 странице машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, перечня сокращений, приложений и списка литературы. Указатель литературы включает 187 источников (56 – отечественных авторов и 131– зарубежных авторов) и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ. Материал изложен лаконично и грамотно.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне, логично построено и имеет внутреннее единство. Информативность изложения материала достигается за счет его визуализации 10 рисунками и 27 таблицами.

Введение отражает актуальность проводимого исследования, степень разработанности темы и обосновывает цели и задачи работы. Поставленные задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

В первой главе содержится подробный анализ данных, представленных в современных научных источниках по теме диссертации и отражают дискуссионные, мало изученные вопросы.

Дается понятие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции, эпидемиология, этиология и патогенез заболевания, анализируются данные литературы о факторах риска СОЦВ, современные представления о диагностике

СОЦВ, первичных и вторичных его вариантах. Подробно описываются диагностические критерии синдрома, изменения лабораторных показателей, нейровизуализационной картины, молекулярно-генетические исследования у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции. Подчеркивается сложность диагностики синдрома в связи с его недостаточной изученностью и информированностью врачей, неадекватной интерпретацией нейровизуализационной семиотики синдрома, а также его возможные осложнения, лечение и прогноз. Результаты, полученные автором в этой главе, служат аргументированной теоретической базой для реализации практических задач исследования.

Во 2 главе материалы и методы исследования изложены очень подробно, содержат ссылки на классические и современные источники отечественных и зарубежных исследователей. В работе применен комплексный подход, включающий углубленный неврологический осмотр, тщательный сбор анамнеза, традиционные шкалы и тесты в сочетании с современными нейровизуализационными технологиями. Подробно описано молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа. Дана детальная характеристика группы обследуемых пациентов, указаны принципы статистической обработки полученных данных.

В главе описана разработанная автором методика комплексного клиничко-нейровизуализационного и генетического обследования пациентов с СОЦВ, а также методы статистической обработки полученных данных. Применяемые автором клинические и инструментальные методы исследования адекватны поставленным задачам.

В третьей главе «Результаты собственных исследований», разделенной на подглавы, дана подробная характеристика основной группы (пациенты с установленным диагнозом СОЦВ) и группы сравнения (154 человека с головными болями, не соответствующими диагностическим критериям СОЦВ). Проведен сравнительный анализ результатов обследования пациентов с СОЦВ и больных с

цефалгическим синдромом, не соответствующим критериям СОЦВ. В результате статистической обработки материала и анализа данных автором установлено, что синдром обратимой церебральной вазоконстрикции развивается у пациентов преимущественно до 44 лет, при этом чаще у женщин. Очаговые неврологические симптомы у большинства пациентов представлены вестибуло-атактическим синдромом и пирамидной симптоматикой. Судорожный синдром в дебюте синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции наблюдается у 16% обследованных. Осложненное течение заболевания имеет место у 5,4% пациентов. При этом триггеры синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции выявляются у 79,1% пациентов. Обращено внимание на индуцированный лекарственными препаратами вариант заболевания, который встречается у 48,1% обследуемых. У 24,0% пациентов отмечается сочетание нескольких провоцирующих факторов. По данным магнитно-резонансной томографии установлено, что у пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявляются неспецифические очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга, а также нейровизуализационные признаки нарушения церебрального венозного оттока. Установлено, что развитие синдрома ассоциировано с предрасполагающими к тромбофилии полиморфизмами генов метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора тканевого активатора плазминогена, фибриногена. Приведенные клинические примеры четко описывают осложненный СОЦВ у пациенток молодого возраста.

В *четвертой главе* проанализированы полученные результаты и обоснована необходимость своевременного комплексного дообследования пациентов с СОЦВ, включающее КТ или МРТ головного мозга, МР-артериографию, МР-флебографию, молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов тромбофилических состояний.

В *заключении* содержится обобщенный анализ результатов проведенного исследования. В конце работы представлены выводы и практические

рекомендации, отражающие результаты реализации цели исследования и решение поставленных задач.

Автореферат диссертации изложен четко, выполнен в соответствии с действующим ГОСТом и его содержание полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты, полученные Афанасьевой М.Ю. в ходе её диссертационной работы, могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую работу амбулаторно-поликлинических отделений, сосудистых регионарных центров и неврологических отделений, а также в работу врачей-неврологов и врачей лучевой диагностики. Это позволит максимально эффективно в ранние сроки выявлять пациентов с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции, своевременно назначать лекарственную терапию, что снизит риск развития осложненного течения заболевания. Кроме того, результаты диссертационного исследования целесообразно рекомендовать к дальнейшему внедрению в курс лекционных и практических занятий других медицинских ВУЗов, в программу циклов повышения квалификации врачей неврологов, к изданию практических рекомендации по диагностике и ведению больных с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции для врачей неврологов.

Замечания по работе

В диссертации имеются отдельные опечатки, небольшие стилистические неточности, которые не носят принципиального характера и не снижают ценность диссертационного исследования. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Чем можно объяснить последовательность возникновения сосудистых осложнений при СОЦВ: на первой неделе - ГИ, а на 2-3 –ТИА или ИИ? Какова роль временного фактора в развитии подобных осложнений? Что имеет

наибольшее патогенетическое значение в развитии этих состояний: спазм, изменение проницаемости сосудистой стенки, тромбофилическое состояние, феномен реперкуссии или другие факторы?

2. По Вашим данным у 75,7% больных с СОЦВ отмечаются признаки нарушения церебрального венозного оттока. Является ли нарушение венозного оттока из полости черепа предрасполагающим к развитию СОЦВ фактором или развивается на фоне изучаемого заболевания?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на научно-практическую ценность и положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Афанасьевой Марины Юрьевны «Клинические и диагностические особенности синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, по актуальности, научной новизне и объему выполненных исследований является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором комплексных исследований решена научно-практическая задача – научно обоснованы и продемонстрированы клинико-лабораторные и нейровизуализационные изменения у пациентов с СОЦВ, определены лабораторные маркеры, отражающие молекулярно-генетические изменения, ассоциированные с СОЦВ, предложены диагностические алгоритмы обследования больных с СОЦВ, способствующие ранней диагностике заболевания и предотвращающие развитие серьезных осложнений СОЦВ, что имеет большое значение для клинической медицины.

По своему содержанию представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 1168 от 01.10.2018 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, а сама автор достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
Правительства Российской Федерации
Кафедра нейрохирургии и неврологии

 Тибекина Л.М.

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Тел.: 8 (812) 36-36-636

e-mail: spbu@spbu.ru

Сайт: <https://spbu.ru/>

Подпись официального оппонента, д.м.н. профессора Л.М. Тибекиной
удостоверяю
« 20 » января 2023 г.



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ ГЛАВНОГО
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ
Краснова Е.П.