

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента; профессора кафедры медицинской реабилитации Института нейронаук и нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Ястребцевой Ирины Петровны на диссертационную работу Новосадовой Оксаны Александровны на тему: «Вероятная церебральная амилоидная ангиопатия у больных с острым инсультом: клинические и нейровизуализационные особенности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы исследования

Спорадическая церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) представляет собой заболевание мелких сосудов головного мозга, характеризующееся отложением бета-амилоида в стенках артерий среднего и мелкого калибра. Согласно Бостонским критериям v1.5, достоверная ЦАА диагностируется прижизненно по данным биопсии мозга или посмертно по данным аутопсии, в то время как диагноз вероятной и возможной ЦАА у пациентов в возрасте 55 лет и старше может быть установлен прижизненно с учетом данных клиники и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Возникающие при ЦАА изменения артерий вызывают ишемические или геморрагические изменения в головном мозге. Ранее считавшаяся неврологическим раритетом, ЦАА в настоящее время признана одной из причин спонтанных внутримозговых кровоизлияний (ВМК). Прижизненная диагностика вероятной ЦАА требует применения дополнительных импульсных последовательностей МРТ головного мозга, не входящих в рутинные протоколы обследования поступающих в сосудистые центры больных с инсультами. В этой связи данные о доле ЦАА в структуре причин ВМК немногочисленны и неоднозначны. Между тем, такого рода

сведения важны для повышения диагностической настороженности врачей в отношении ЦАА, выявление которой у больных с ВМК требует коррекции алгоритмов их лечения.

Наиболее частым клиническим проявлением ЦАА являются лобарные гематомы (ЛГ). ЛГ также могут встречаться и при гипертензивной церебральной микроангиопатии (гЦМА) у больных с артериальной гипертензией. ЦАА и гЦМА представляют собой наиболее частые формы болезней мелких сосудов головного мозга и являются важными факторами риска развития инсультов, занимающих лидирующее место в структуре смертности и инвалидизации населения. Клинические проявления поражения мелких сосудов головного мозга при ЦАА и гЦМА имеют некоторое сходство, которое определяет важность их дифференциальной диагностики, поскольку подходы к терапии и профилактике инсультов, а также прогноз для восстановления больных при этих заболеваниях существенно различаются.

ЦАА может приводить к развитию такого серьезного проявления цереброваскулярной патологией у пожилых, влияющего на качество жизни больного и его ближайшего окружения, как когнитивные нарушения.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность диссертационного исследования Новосадовой Оксаны Александровны, целью которого явилось выявление клинических и нейровизуализационных особенностей ишемического лакунарного и геморрагического инсультов у пациентов с вероятной ЦАА.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование включает оценку комплексного клинико-неврологического обследования репрезентативной и достаточной по объему выборки. На 1-м этапе проведен анализ

436 историй болезни пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и 292 - с ишемическим лакунарным инсультом на 1–5 день после поступления

в стационар для выявления пациентов, у которых нельзя было исключить ЦАА. В ходе углубленного отбора клинико-неврологическое обследование 2го этапа было проведено 167 пациентам на 7-9 день после поступления в неврологическое отделение, а именно 101 пациенту с острой нетравматической внутримозговой лобарной гематомой или поверхностной гематомой мозжечка, и 66 пациентам с острым лакунарным ишемическим инсультом. Применялась Шкала инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale), нейропсихологическое обследование проводилось с применением теста сложной фигуры Бенсона, «Батареи лобной дисфункции» (англ. Frontal Assessment Battery), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment). Для нейровизуализации проводилась компьютерная томография (КТ) и/или высокопольная магнитно-резонансная томография головного мозга. Статистическая обработка материала проведена с использованием набора адекватных общепринятых параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Грамотно разработанный дизайн исследования с продуманными критериями включения и невключения пациентов, применением методов исследования, адекватных поставленным целям и задачам, обоснованным использованием методов статистического анализа позволил корректно интерпретировать полученные результаты и сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации. Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, логически вытекают из результатов, достаточно аргументированы, обоснованы и конкретны. Практические рекомендации четко сформулированы на основании материалов проведенного исследования. В этой связи обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования заключается в определении частоты встречаемости вероятной ЦАА: она превышает 15% у больных с

нетравматическими лобарными и поверхностными мозжечковыми гематомами в возрасте 55 и более лет, выживших к 7 дню от начала заболевания. Впервые автором работы установлено, что лобарные гематомы, ассоциированные с ЦАА, по сравнению с чисто гипертензивными ЛГ, статистически значимо чаще имеют височно-затылочную локализацию и во всех случаях сочетаются с расширением периваскулярных пространств в полуовальных центрах больших полушарий головного мозга, а также с отрицательным фронто-окципитальным градиентом гиперинтенсивности белого вещества головного мозга.

Впервые доказано, что самыми частыми клиническими проявлениями нетравматических лобарных гематом при ЦАА, отмечающимися в 3/4 случаев, служат первичные зрительные расстройства (фото и метаморфопсии) и зрительно-пространственные нарушения (пространственная апраксия и зрительно-пространственная агнозия). Когнитивные нарушения и гиперинтенсивность белого вещества головного мозга по данным нейровизуализации у больных с лобарными гематомами при ЦАА выражены больше, чем у пациентов с аналогичными гематомами при изолированной гипертензивной микроангиопатии.

Значимость для науки и практики

Теоретическая значимость диссертационной работы состоит в том, что обоснована необходимость включения ЦАА в круг возможных причин геморрагического инсульта и, в случае высокого индекса подозрения на данную патологию, — ее верификация путем выполнения МРТ головного мозга с дополнительным применением импульсных последовательностей для визуализации железосодержащих парамагнитных продуктов распада гемоглобина крови.

Впервые автором выявлены индикаторы наличия вероятной ЦАА у пациентов с острой лобарной гематомой, включающие клинически выраженные нарушения зрительных функций, отрицательный фронто-окципитальный градиент и расширение периваскулярных пространств в

полуовальных центрах. Своевременная диагностика позволит выстроить стратегию эффективного лечения пациентов и вторичной профилактики внутримозговых кровоизлияний, что представляет **практическую значимость** данного исследования.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Новосадовой О.А. оформлена в соответствии с существующими требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 141 источник, в их числе 18 отечественных и 128 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 7 таблицами.

В разделе *«Введение»* показана актуальность проводимого исследования, сформулированы цели, задачи, определена научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава диссертационного исследования включает литературный обзор, в котором изложены современные знания по предлагаемой теме из отечественных и зарубежных источников. Демонстрируется актуальность и необходимость проведения исследования, посвященного клиническо-нейровизуализационным особенностям геморрагического и ишемических лакунарных инсультов у пациентов с вероятной церебральной амилоидной ангиопатией.

В главе диссертации *«Материал и методы исследования»* приводится общая характеристика обследованных лиц, обозначаются критерии включения и невключения в исследование. Описывается подход к проведению обследования, методики диагностики, используемые в работе и методы статистической обработки полученных данных.

В *третьей главе* проанализирована частота встречаемости ЦАА у пациентов 55 лет и старше с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями, а также у пациентов с лобарными гематомами и поверхностными гематомами мозжечка в возрасте 55 лет и старше. Отражена структура всех причин внутримозговых кровоизлияний у пациентов, выживших к 7 дню после начала заболевания.

В *четвертой главе* изложены данные об изучении клинико-нейровизуализационных особенностей ЛГ у пациентов при ЦАА и гипертензивной микроангиопатии.

В *пятой главе* представлены клинические и нейровизуализационные сопоставления лакунарных инфарктов у пациентов с ЦАА и гипертензивной микроангиопатии.

В *шестой главе* показана информативность показателя фронто-окципитального градиента в диагностике церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с острыми лакунарными инсультами, у которых по данным нейровизуализации выявляются лакунарные инфаркты, но нет внутримозговых кровоизлияний.

Главы с результатами собственных исследований изложены логично и последовательно, содержат таблицы и рисунки для облегчения восприятия материала.

В «*Заключении*» аккумулируются полученные результаты диссертационного исследования, выполняется сравнительный анализ с имеющимися данными отечественных и зарубежных коллег. Выводы в диссертации логично сформулированы, полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Практические рекомендации, основанные на полученных результатах, нацелены на расширение инструментального скрининга пациентов путём применения МРТ головного мозга с дополнением импульсными последовательностями для визуализации железосодержащих парамагнитных продуктов распада гемоглобина крови.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Представлено оригинальное исследование, в ходе которого получены сведения, имеющие как научное, так и практическое значение. Достоинствами работы являются методичное, логичное и научно-обоснованное изложение материала, качественное проведение статистической обработки данных, продуманный анализ и наглядная демонстрация полученных результатов в виде рисунков и таблиц, логичная формулировка выводов, обоснованность практических рекомендаций.

По теме диссертации автор имеет 11 печатных работ, из них 4 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Опубликованные работы достаточно полно отражают результаты проведенного исследования. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 8 научно-практических российских и международных конференциях. Автореферат правильно и полно передает основные положения диссертации, он оформлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Принципиальных замечаний по существу проведенного исследования, а также по оформлению диссертационной работы нет.

В целом, положительно оценивая работу, следует остановиться на некоторых вопросах:

1. Каков, на Ваш взгляд, патогенез геморрагических и негеморрагических лакунарных церебральных поражений, связанных с церебральной амилоидной ангиопатией? Какую роль играет воспаление в патогенезе данной патологии?

2. В Ваше исследование не были включены пациенты с выраженными речевыми и когнитивными расстройствами. В то же время Вы в выводах говорите, что пациенты с сочетанием вероятной ЦАА и гипертензивной церебральной микроангиопатией отличаются большей тяжестью

когнитивных нарушений. Как Вы считаете, таким искусственным ограничением в рамках проведенного исследования, не упустили ли Вы контингент пациентов с определенным клиническим вариантом вероятной церебральной амилоидной ангиопатии?

3. Были ли ассоциированы когнитивные нарушения у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией в их пожилом и старческом возрасте с гендерными и возрастными характеристиками ?

Принципиальных замечаний к работе нет.

Совместных работ с соискателем не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Заключение:

Таким образом, диссертация Новосадовой Оксаны Александровны на тему «Вероятная церебральная амилоидная ангиопатия у больных с острым инсультом: клинические и нейровизуализационные особенности», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Григорьевой Веры Наумовны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является полностью выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной клинической и научной задачи клиническо-нейровизуализационной диагностики вероятной ЦАА у пациентов с острой лобарной гематомой совершенствования медицинской помощи данному контингенту больных

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов представленная диссертационная работа Новосадовой Оксаны Александровны соответствует требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, п. 9. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции постановления Правительства РФ № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к

кандидатским диссертациям, а ее автор Новосадова Оксана Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
 профессор кафедры медицинской реабилитации
 Института нейронаук и нейротехнологий
 Федерального государственного автономного образовательного учреждения
 высшего образования "Российский национальный исследовательский
 медицинский университет имени Н.И. Пирогова"
 (шифр специальности: 3.1.24. Неврология.) Ястребцева Ирина Петровна
 «20» ноября 2024г.

Место работы: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
 117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6
 Телефон: 7 (495) 434-03-29
 e-mail: rsmu@rsmu.ru

Веб-сайт: <https://rsmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук, доцента Ястребцевой Ирины Петровны
 «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук,

доцент

«20» ноября 2024 г.



Демина Ольга Михайловна