

В диссертационный совет Д 208.041.04

при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(127437, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1)

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Левина Олега Семеновича на диссертационную работу Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ввиду широкой распространенности, высоких показателях смертности и инвалидизации тяжелым бременем отражаются на социально-экономическом состоянии системы мирового здравоохранения. Неубывающие (а на самом деле – растущие) темпы заболеваемости кардиоваскулярной патологией связывают, помимо прочего, с увеличением продолжительности жизни, а также ростом стрессовой нагрузки, в первую очередь вовлекающей трудоспособное население. Болезни системы кровообращения мозга, или цереброваскулярная патология, представляют, конечно, одно из наиболее значимых направлений в отношении разработки перспективных программ диагностики, терапии и профилактики ССЗ. Последнее положение, учитывая известную максиму о том, что «болезнь легче предупредить», становится особенно актуальным.

Вторая половина XX века стала свидетелем активной разработки концепции факторов риска, под которыми подразумеваются разнообразные клинические, поведенческие и прочие характеристики, свойственные отдельному человеку (или отдельным популяциям), а также внешние воздействия, наличие которых указывает на повышенную вероятность развития определенного заболевания). С учетом патогенетической разнородности и полиэтиологичности цереброваскулярных заболеваний, а также длительного периода асимптомной компенсации фонового ССЗ (артериальная гипертония, атеросклероз, т.д.), определение относительного или абсолютного риска развития острых церебральных осложнений становится краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики. Достижения нейронаук в новейшее время убедительно продемонстрировали возможности нейровизуализации в диагностике сосудистых заболеваний мозга, а появление все большего числа новых МР-феноменов требует обобщения и обновления понятийного аппарата. Так, разработка концепции церебральной микроангиопатии и формирование критериальных основ для ее диагностики (в частности, известные неврологическому сообществу критерии STRIVE) позволили по-новому взглянуть на гетерогенность сосудистых энцефалопатий.

Все вышеизложенное делает диссертационную работу Гнедовской Е.В. «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», нацеленную на изучение сосудистых заболеваний мозга в перспективе стратификации риска, определение основных факторов развития ее у пациентов трудоспособного возраста своевременной, высоко актуальной и перспективной.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Обоснованность научных положений, выдвигаемых на защиту, достоверность выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Гнедовской Е.В. подтверждается достаточными по объему выборками пациентов, применением современных методов исследования, анализа и статистической обработки данных. Достоверность полученных результатов определяется большим

количеством наблюдений, последовательностью выполненных исследований, включением группы контроля, а также проведенной статистической обработкой с использованием необходимых и достаточных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации оформлены в виде печатных публикация, представлены в виде докладов на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликована 30 печатных работ, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты диссертационной работы в полном объеме и с достаточной степенью разносторонности отражены в публикациях. Заимствование материалов без соответствующих ссылок на авторов отсутствует.

Таким образом, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации базируются на тщательном анализе собственных наблюдений и научно обоснованы.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций

Исследование, выполненной Гнедовской Е.В., обобщает научно-практический опыт по изучению проблемы стратификации риска цереброваскулярной патологии у пациентов (в том числе, трудоспособного возраста), основанный на большом объеме клинических наблюдений, содержит новые научные результаты, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствующие о значимом личном вкладе автора в развитие неврологии.

Впервые у пациентов трудоспособного возраста (40-59 лет) определен рубеж в 50 лет, на котором происходит значимое увеличение доли лиц с высоким риском инсульта. При этом определена существенная недооценка индивидуального риска с помощью традиционных шкал, что диктует необходимость идентификации дополнительных факторов развития цереброваскулярных заболеваний.

Впервые продемонстрированы нейровизуализационные феномены церебральной микроангиопатии у асимптомных пациентов трудоспособного возраста (40 – 59 лет), отягощенных по факторам риска – чаще других встречались

такие изменения, как гиперинтенсивность белого вещества и расширение периваскулярных пространств.

Впервые, на когорте пациентов с асимптомной нелеченой артериальной гипертонией установлены нейровизуализационные феномены, выступающие в качестве предикторов высокого риска церебральных осложнений; помимо этого, описаны и верифицированы микроструктурные признаки патологии неизмененного белого вещества головного мозга по измеряемому коэффициенту диффузии.

Впервые описана феноменология когнитивных и эмоциональных расстройств, возникающих у пациентов с асимптомной нелеченой артериальной гипертонией, а также получены свидетельства наличия структурной основы этих нарушений, определяемой при нейровизуализации.

Впервые на основании комплексной панели биомаркеров доказана связь отягощенности факторами риска с показателями индукции стресса в описываемой популяции лиц трудоспособного возраста без сосудистой патологии нервной системы.

Значимость для науки и практики результатов диссертационной работы

Результаты проведенных исследований имеют большое научно-практическое значение и могут быть рекомендованы к использованию в практическом здравоохранении, поскольку позволяют усовершенствовать подходы к оценке риска цереброваскулярных осложнений в когорте пациентов трудоспособного возраста (40-59 лет).

Полученные данные о недооценке риска инсульта в критические десятилетия диктуют необходимость пересмотра существующих алгоритмов стратификации риска цереброваскулярной патологии в популяции пациентов трудоспособного возраста. Автором для этой цели предложена шкала «Рискометр™ инсульта», которая по данным исследования повышает выявляемость лиц с высоким и очень высоким риском инсульта.

Продемонстрированная в работе возможность использования гиперинтенсивности белого вещества головного мозга – раннего маркера сосудистого поражения мозга – как критерия риска цереброваскулярных

осложнений убедительно подчеркивает целесообразность более широкого его внедрения в концепции перехода отечественного здравоохранения к парадигме персонализированной медицины.

Практическое использование результатов работы, посвященных оценке биохимических маркеров стресс-индукции и их взаимосвязи с цереброваскулярной патологией, представляется перспективным, в том числе с целью внедрения в рутинную клиническую практику.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 267 страницах и состоит из введения, главы обзора литературы, главы, посвященной материалам, методологии и методам исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Во введении кратко представлены данные о проблеме цереброваскулярной патологии в преломлении факторов риска, актуальность исследования.

Глава, содержащая обзор литературы, основанный на анализе 71 отечественной работы и 298 работ зарубежных авторов, состоит из 4 подглав. Освещены вопросы эпидемиологии нарушений мозгового кровообращения, существующие стратегии снижения заболеваемости и смертности. Автор подробно остановился на раскрытии концепции факторов риска цереброваскулярных заболеваний и стратификации их риска. В связи с основной темой работы особое внимание уделено анализу особенностей прогрессирования ранней цереброваскулярной патологии.

В главе 2, посвященной материалам, методологии и методам исследования, представлены дизайн, характеристика обследованных больных, описаны исследуемые выборки пациентов, приводится описание методов клинического исследования, когнитивного тестирования, лабораторной диагностики и нейровизуализационного исследования, а также использованных методов статистической обработки данных.

В пяти главах автором научным языком изложены результаты собственных исследований. В главе 3 «Комплексная оценка риска развития инсульта у лиц разных возрастных групп» приводятся результаты оценки пятилетнего риска развития инсульта в рандомизированной выборке лиц молодого, среднего возраста и старше, а также сопоставительный анализ риска инсульта (Фрамингемская шкала и «Рискометр™ инсульта») у пациентов, перенесших инсульт.

Глава 4 «Распространенность сосудистых факторов риска в популяции лиц трудоспособного возраста 40-59 лет» содержит подробную качественную и количественную оценку встречаемости сосудистых факторов риска в популяционной выборке у лиц трудоспособного возраста 40-59 лет. Проблеме анализа контроля сосудистых факторов риска и стратификации риска инсульта в этой когорте пациентов посвящен большой раздел исследования.

В главе 5 автором приводится описание нейровизуализационных феноменов в популяции лиц трудоспособного возраста (40-59 лет). Выполнен тщательный анализ факторов, ассоциированных с выявлением гиперинтенсивности белого вещества при МРТ. Последняя также доказательно рассматривается в качестве дополнительного фактора стратификации риска инсульта. Отдельно рассматриваются изменения визуально не измененного белого вещества по измеряемому коэффициенту диффузии у пациентов со впервые выявленной нелеченой артериальной гипертензией.

Шестая глава, «Особенности когнитивных и эмоциональных расстройств у лиц трудоспособного возраста 40-59 лет», посвящена феноменологии и частоте указанных расстройств в исследуемой популяции пациентов. В этой же главе приводятся данные корреляционного анализа целого ряда тестов с нейровизуализационными показателями.

В последней главе, посвященной результатам: «Биомаркеры раннего сосудистого повреждения и система антиоксидантной защиты у лиц трудоспособного возраста 40-59 лет», – автором детально анализируется полученный материал о взаимосвязи биохимических маркеров различных звеньев

патогенеза цереброваскулярной патологии с теми или иными коррелятами высокого риска осложнений.

В главе «Обсуждение результатов» дается объективная оценка данных относительно сведений, имеющих в научной литературе, критически анализируются имеющиеся противоречия и спорные вопросы, на решение которых направлена диссертационная работа.

Работа иллюстрирована 31 таблицей и 43 рисунками, что облегчает визуальное и контекстное восприятие материала.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и являются логичным продолжением полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует современным требованиям.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы – использования клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных, лабораторных особенностей и биомаркеров цереброваскулярных заболеваний у пациентов трудоспособного возраста (40-59 лет) для адекватной стратификации риска инсульта у этой когорты пациентов и определения механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии трудоспособного возраста на ранних стадиях ее развития, что имеет большое научно-практическое значение для неврологии.

Диссертация Гнедовской Елены Владимировны полностью соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор – Елена Владимировна Гнедовская, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

« 20 » 09 _____ 20 21 г.

Заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор


О.С. Левин

Согласен на обработку персональных данных

О.С. Левин

Подпись заведующего кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, д.м.н., проф. Левина О.С.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент


Л.М. Савченко

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г.Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: rmaro@rmaro.ru, телефон: +7 (495) 680-05-99

В диссертационный совет Д 208.041.04

при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Делегатская ул., д.20, стр.1, г. Москва, 127473)

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по докторской диссертации **Гнедовской Елены Владимировны** на тему: «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования» по специальности 14.01.11 - нервные болезни

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Левин Олег Семенович	Доктор медицинских наук (14.01.11 – медицинские науки), профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации	Заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии	<ol style="list-style-type: none">1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА) НА РАННЕЙ (ДОДЕМЕНТНОЙ) СТАДИИ. Кулеш Алексей Александрович, Емелин А.Ю., Боголепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В., Котов С.В., Корсунская Л.Л., Кутлубаев М.А., Ласков В.Б., Левин О.С., Парфенов В.А. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13. № 1. С. 4-12.2. КОГНИТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА. Боголепова А.Н., Левин О.С. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 4. С. 115-122.3. ВЕСТИБУЛЯРНОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ ПРИ ПОЛУШАРНЫХ ИНСУЛЬТАХ. Замерград М.В., Артемьев Д.В., Левин О.С. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 8-2. С. 27-31.4. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ. Верюгина Н.И., Чимагомедова А.Ш., Старовойтова

			И.М., Левин О.С. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 6-2. С. 73-80. 5. ПОВЫШАЮТ ЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ МИКРОКРОВОИЗЛИЯНИЯ РИСК ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ? Полякова Т.А., Араблинский А.В., Левин О.С. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 6-2. С. 41-45.
--	--	--	--

Не являюсь членом ВАК и членом экспертного совета ВАК.

На оппонирование диссертации согласен.

Заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н., профессор

Левин О.С.

Согласен на обработку персональных данных.

Левин О.С.

Подпись заведующего кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., проф. Левина О.С. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент



Савченко Л.М.

« 20 » 09 20 21 г.