

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. Десятская, д. 20, стр. 1)

Отзыв

на автореферат диссертационной работы

Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Согласно прогностическим данным ВОЗ, количество инсультов в Европе возрастёт с 1100000 случаев в год (2000г.) до, более чем 1500000 в год к 2025г. - в связи с ростом продолжительности жизни и увеличением заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями. В Российской Федерации ежегодно регистрируют не менее 400 тысяч случаев инсульта, что формирует весомую часть социально-экономических потерь в популяции трудоспособных граждан страны, в основном за счёт двигательных нарушений различной степени выраженности, являющихся одной из главных причин инвалидности у лиц трудоспособного возраста. При этом существующие методы оценки риска развития инсульта и его профилактики несовершенны, в доступных источниках отсутствуют данные по динамике накопления факторов риска цереброваскулярных заболеваний относительно возрастных когорт, а современные знания о доклинических микроструктурных нейровизуализационных критериях прогрессирования цереброваскулярной патологии ограничены. В связи с этим, высокая актуальность диссертационной работы Гнедовской Е.В., посвящённой исследованиям в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и поиска ранних предикторов развития сосудистых катастроф, несомненна.

Научная новизна результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Автором работы с помощью анализа нейровизуализационных данных впервые установлены патофизиологические закономерности механизмов прогрессирования структурных изменений белого вещества головного мозга у лиц с асимптомной и ранее не леченной артериальной гипертензией, описаны предикторы высокого риска клинических неврологических проявлений. Получены новые нейровизуализационные данные о наличии структурной детерминанты когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с асимптомной артериальной гипертензией. Кроме того, важным результатом работы стал впервые

установленный факт отсутствия роли ишемического патогенеза ранних изменений вещества головного мозга при когнитивных и эмоциональных нарушениях в описанной популяции пациентов.

Практическая значимость исследования

Важным практическим результатом работы стало определение гиперинтенсивности белого вещества головного мозга в качестве дополнительного критерия прогрессирования цереброваскулярной патологии при комплексной оценке риска ее развития. У пациентов с нарастанием тяжести асимптомной артериальной гипертензии в отсутствие терапии было продемонстрировано распространение гиперинтенсивности белого вещества головного мозга на задние отделы с нарастанием множественных очагов и вовлечением перивентрикулярных отделов белого вещества. Указанные нейровизуализационные феномены могут быть использованы в рутинной клинической практике для оценки эффективности лечения данной группы пациентов. Автором диссертационной работы впервые установлена категория лиц трудоспособного возраста с критическим периодом трансформации риска развития цереброваскулярных заболеваний, которая ранее не входила в группу для прицельной оценки факторов риска специалистами лечебно-профилактических учреждений. Для увеличения выявляемости лиц с высоким и очень высоким риском инсульта в трудоспособном возрасте 40-59 лет была предложена шкала для контроля факторов риска «Рискометр инсульта», показана её эффективность в решении указанной задачи и рекомендовано широкое внедрение в клиническую практику. Автором теоретически обоснована необходимость модернизации системы профилактики цереброваскулярных заболеваний и предложены практические рекомендации по её реализации.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточным объёмом материала и выборкой пациентов, адекватным поставленным задачам использованием современных технологий для получения нейровизуализационных данных высокого разрешения и статистического анализа при клинико-нейрофизиологических сопоставлениях. Принципиальных замечаний к работе нет.

Основные результаты и положения диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликованы 30 печатных работ, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Таким образом, диссертация Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям пунктов 9-11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Гнедовская Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

Соловьева Элла Юрьевна, заведующая кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

(подпись)

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
Соловьева Элла Юрьевна

(подпись)

Подпись д.м.н., профессора Соловьевой Эллы Юрьевны заверяю

Ученый секретарь РНИМУ им.Н.И.Пирогова, к.м.н., доцент Демина Ольга Михайловна

Дата 14.09.2021

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;
телефон: +7 (495) 433-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru



Печать учреждения

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Актуальность работы определяется широкой распространенностью и высокой медико-социальной значимостью цереброваскулярной патологии у лиц молодого и среднего возраста, что является отражением глобального патоморфоза сердечно-сосудистых заболеваний, а также нерешенность проблемы профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Профилактические мероприятия в свою очередь должны быть основаны на стратификации риска, адаптированной к возрастной категории трудоспособного населения, учитывающей факторы и механизмы прогрессирования цереброваскулярной патологии на начальных этапах.

Цель работы – стратифицировать риск, определить нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста, предложить подходы к совершенствованию системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний в исследуемом возрастном диапазоне.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений: продемонстрировано повышение риска развития инсульта у пациентов 40-59 лет; показана необходимость использования иных маркеров прогрессирования и факторов риска, нежели у пациентов более старшего возраста; выявлены нейровизуализационные феномены, ассоциированные с увеличением отягощенности факторами риска; получены доказательства структурных изменений, лежащих в основе когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с нелеченной артериальной гипертензией трудоспособного возраста, выявлена роль стресс-индукции в повреждении сосудистой стенки.

Теоретическая значимость работы определяется выявлением факторов риска прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста с использованием нейровизуализационных маркеров, данных об особенностях раннего поражения сосудистой стенки, что является теоретическим обоснованием для совершенствования системы профилактики цереброваскулярной патологии. Применение выявленных факторов риска и внедрение в клиническую практику шкалы «Рискометра™ инсульта» позволит увеличить выявляемость лиц с высоким и очень высоким риском инсульта в возрасте 40-59 лет.

Колоссальный объем клинического материала – 1133 человека, включавший пациентов с цереброваскулярной патологией и популяционную выборку сплошного скрининга открытой популяции, применение современных высокоинформативных методов исследования и статистической обработки полученных результатов, четкое следование методологии исследования позволяют считать полученные результаты достоверными, а выводы и рекомендации – обоснованными.

По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, из них 16 — в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Автореферат написан хорошим языком и полностью отражает содержание диссертации. Замечаний к автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по

специальности 14.01.11 - нервные болезни, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической проблемы неврологии – определение факторов риска и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста.

По актуальности, новизне, объему исследования, методологическим подходам, а также теоретической и практической значимости диссертационная работа Гнедовской Елены Владимировны полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. От 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор – Гнедовская Елена Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Антипенко Елена Альбертовна

заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни, доцент по кафедре неврологии, психиатрии и наркологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

603005 город Нижний Новгород, площадь Минина дом 10/1

+78314389567, neurologyfpkv@pimunn.ru

+79519194196, antipenkoea@gmail.com

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Антипенко Елена Альбертовна

Подпись заведующей кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, доктора медицинских наук, доцента Антипенко Елены Альбертовны заверяю

ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук

30 августа 2021 года



Андреева Наталья Николаевна

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

на автореферат диссертационной работы

Гнедовской Елены Владимировна

на тему: «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста:

стратификация риска, нейровизуализационные феномены,

факторы и механизмы прогрессирования»,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность избранной темы:

Ведущую позицию по причине смертности и инвалидизации в современном мире занимают сердечно-сосудистые заболевания, в частности цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Это большая медико-социальная проблема, которая приводит к потере работоспособности и снижению качества жизни пациентов. Несмотря на значительные достижения современной медицины в определении факторов риска, внедрению профилактики и новых методов лечения, число случаев инсульта в мире продолжает нарастать.

Неблагоприятная демографическая тенденция, влекущая за собой социальные и экономические проблемы, формируется из-за увеличения распространённости ЦВЗ, преждевременного старения сердечно-сосудистой системы, ранней смертности и инвалидизации работающего населения. Одной из основных причин, усугубляющих проблему сердечно-сосудистых катастроф, является недостаточная информированность населения и специалистов о

факторах риска у лиц средней возрастной категории, способах их коррекции и недооценка данной проблемы в целом.

В связи с этим диссертационная работа Гнедовской Е.В., посвящённая стратификации риска, нейровизуализационным признакам, основным факторам и механизмам повреждения стенки сосудов и вещества мозга и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний у лиц трудоспособного возраста является весьма актуальной для современной медицины.

Научная новизна и практическая значимость:

Научная новизна работы заключается в том, что впервые в популяции трудоспособного возраста достоверно установлено значимое увеличение доли лиц с высоким риском развития инсульта преимущественно с 50-летнего возраста. Впервые показана значимость низкого и умеренного фонового риска, который приводит к инульту более чем в половине случаев у пациентов 40-59 лет, что обосновывает необходимость поиска у этих данной группы факторов риска и маркеров прогрессирования цереброваскулярной патологии. Данную работу отличает дифференцированный подход. Показано, что асимптомное поражение головного мозга на фоне высокой отягощенности факторами риска у трудоспособного населения сопровождается развитием нейровизуализационных феноменов церебральной микроангиопатии и описаны МРТ-признаки – предикторы высокого риска развития клинических проявлений. В работе установлена связь асимптомной нелеченной артериальной гипертензии (АГ) с прогрессированием очаговых, диффузных и микроструктурных изменений белого вещества головного мозга у данной возрастной группы, кроме того верифицированы микроструктурные признаки поражения неизмененного белого вещества головного мозга, описаны их характеристики и локализация. Получены доказательства того, что когнитивные и эмоциональные расстройства при асимптомной нелеченной артериальной гипертензии имеют структурную основу, которая может быть установлена с помощью нейровизуализационных методов. Впервые установлено, что ишемия не играет определяющую роль в развитии

ранних изменений в головном мозге, на основании того, что когнитивные и эмоциональные нарушения связаны с высокой диффузией (по ИКД) в неизменном белом веществе, а не с лакунами у пациентов с асимптомной артериальной гипертензией. Впервые доказана взаимосвязь выраженности основных сосудистых факторов риска и биомаркеров повреждения сосудистой стенки с показателями стресс-индукции у пациентов трудоспособного возраста 40-59 лет без цереброваскулярных осложнений.

Практическая значимость работы заключается в том, что автор предлагает решение ряда ключевых проблем по ранней доклинической диагностике цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста и первичной профилактике цереброваскулярных заболеваний у данной группы людей.

Большую роль играет повышение осведомленности трудоспособного населения о факторах риска с помощью широкого внедрения в Российской Федерации шкалы «Рискометр™ инсульта» и, как следствие, повышение своевременной обращаемости к специалистам лечебно-профилактических учреждений.

В работе автором впервые установлено, что нейровизуализационные феномены у лиц трудоспособного возраста возникают асимптомно, но ведут к увеличению риска развития клинически значимых церебральных нарушений по мере нарастания тяжести артериальной гипертензии. Автором, описаны различия биомаркеров, выявлена и доказана роль стресс-индукции в формировании факторов развития и поддержания механизмов повреждения сосудистой стенки у больных с АГ и без АГ. Все это подтверждает необходимость ранней диагностики и инициации активных профилактических мероприятий у лиц 40-59 лет с целью выявления и коррекции основных факторов риска развития цереброваскулярных катастроф.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим числом наблюдений, обоснованным комплексом проведенных исследований, их высоким методологическим уровнем. В работе применены современные клинические, нейропсихологические, лабораторные, нейровизуализационные методы исследования, адекватная статистическая обработка.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, отражают основные положения диссертационного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Основные результаты и положения были представлены на российских и международных конференциях. Внедрены в процесс обучения и подготовки врачей-неврологов, а также используются в клинической практике в ведущих научно-клинических учреждениях РФ.

По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.


Автореферат написан литературным языком и полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний к автореферату 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 и по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждениях ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в последующих

редакциях), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор – Гнедовская Елена Владимировна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

Заведующая кафедрой неврологии ИДПО
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ и РБ



Л.Б. Новикова

Даю согласие на сбор, обработку и
хранение персональных данных



Л.Б. Новикова

Сведения: Новикова Лилия Бареевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел. (347)272-41-73, факс 272-37-51, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Подпись д.м.н., профессора Новиковой Л.Б. заверяю.

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО

БГМУ Минздрава России,

доктор фармацевтических наук

Подпись:	
Заверяю:	
Ученый секретарь	Мещерякова С.А.
Минздрава Рф	



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

на автореферат диссертации Гнедовской Елены Владимировны

«Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования»,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

14.01.11 – нервные болезни

Актуальность избранной темы

Сердечно-сосудистая патология вносит наиболее значимый вклад в структуру заболеваемости и смертности населения, при этом цереброваскулярные заболевания приводят к существенному росту трудовых потерь за счёт развития когнитивных и двигательных нарушений у лиц трудоспособного возраста: как в России, так и за рубежом. На фоне увеличения среднестатистической продолжительности жизни человека и накопления бремени модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития цереброваскулярных нозологий отмечается неуклонный рост таких заболеваний, а проблемы раннего выявления их предикторов и действенной профилактики во многом являются нерешёнными. В этой связи диссертационное исследование Гнедовской Е.В., посвящённое стратификации риска, изучению факторов и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста является высокоактуальным.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Впервые установлено, что асимптомное поражение головного мозга с развитием нейровизуализационных феноменов церебральной микроангиопатии в трудоспособном возрасте 40-59 лет коррелирует с увеличением отягощённости факторами риска. По данным нейровизуализационного исследования в сопоставлении с клиническим обследованием лиц с впервые выявленной асимптомной артериальной гипертензией и не получавших терапии, впервые было доказано существование органического фона для когнитивных и эмоциональных расстройств. При этом была установлена зависимость между степенью выраженности церебральной микроангиопатии (по ИКД) в визуально неизменном веществе гиппокампа, передних отделов таламуса, глубокого белого вещества и субклиническими когнитивными и эмоциональными расстройствами у таких пациентов. Впервые в качестве предиктора высокого

риска клинически значимых церебральных проявлений установлены нейрофизиологические феномены, описаны их характеристики и локализация.

В результате проведённой работы автором впервые установлено значимое увеличение доли лиц с высоким риском развития инсульта на рубеже 50-летнего возраста с последующим их преобладанием в популяции. При этом было показано, что более чем у половины пациентов с уже перенесённым инсультом риск его развития был оценен как низкий или умеренный – с помощью традиционных шкал, что послужило обоснованием предложения по использованию нового комплексного инструмента «Рискометр инсульта». Было установлено существенное увеличение выявляемости факторов риска в популяции трудоспособных лиц 40-59 лет с его помощью и теоретически обосновано широкое внедрение «Рискометра инсульта» в клиническую практику. Важным практическим результатом исследования стали разработанные предложения по совершенствованию системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц трудоспособного возраста.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

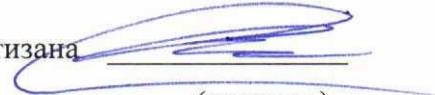
Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточной мощностью исследования, использованием в работе современных методов исследования, применением адекватных статистических методов анализа данных. Выводы и практические рекомендации основаны на результатах проведённых исследований и являются логичным продолжением материалов диссертации, полностью соответствуя поставленным задачам. Принципиальных замечаний к работе нет.

Результаты диссертационной работы были использованы в работе ряда российских и международных конференций. По материалам диссертации опубликованы 30 печатных работ, из них – 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Работа написана хорошим литературным языком, имеет завершённый вид.

Диссертация Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни является законченной научно-квалификационной работой, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842 (в последующих редакциях), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора

медицинских наук, а ее автор – Гнедовская Елена Владимировна, заслуживает присуждения
искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

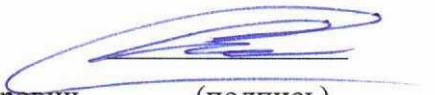
Прокопенко Семён Владимирович,
заведующий кафедрой нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО
КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана
Железняка, 1,
телефон: +79607681010; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru



(подпись)

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Прокопенко Семён Владимирович



(подпись)

Подпись д.м.н., профессора Прокопенко Семёна Владимировича заверяю

Медведева Надежда Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
Ученый секретарь ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-
Ясенецкого Минздрава России



(подпись)

Дата **21.09.2021**

Адрес организации: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Печать учреждения

Телефон: +7(391) 228-08-76; адрес электронной почты: rector@krasgmu.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гнедовской Елены Владимировны
«Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска,
нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования»,
представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 14.01.11 – первичные болезни.

На сегодняшний день, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются актуальной медико-социальной проблемой медицины, так как остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации. В этой связи тема диссертационной работы, посвященной стратификации риска, определению нейровизуализационных феноменов, факторов и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста, предложению подходов к совершенствованию системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний в исследуемом возрастном диапазоне, несомненна, актуальна. Диссертационная работа Е.В. Гнедовской посвящена изучению одного из важнейших вопросов неврологии - выявлению и нивелированию причин высокой смертности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц трудоспособного возраста. Полученные результаты расширяют диагностические и терапевтические возможности в отношении профилактики острых сосудистых нарушений, оптимизации лечения, профилактики и ранней реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Рекомендовано использование шкалы «Рискометра™ инсульта» с целью увеличения выявляемости лиц с высоким и очень высоким риском инсульта в трудоспособном возрасте 40-59 лет (больше в 1.7 раза, что позволяет избежать недооценки возможности развития заболевания). Также рекомендовано использование ГИБВ – раннего маркера сосудистого поражения мозга в качестве критерия стратификации риска развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет избежать недооценки риска в группе умеренного и низкого риска. В качестве ранних биомаркеров цереброваскулярных заболеваний при артериальной гипертензии целесообразно использовать повышение активности функционального кластера TGF- β 1-HIF1- α -VEGF-семейство, при отсутствии артериальной гипертензии – TNF- α .

В соответствии с запланированной тематикой Е.В. Гнедовской конкретизированы цель и задачи исследования, определен наблюдаемый контингент больных и методики исследования. Следует отметить корректность и адекватность научного подхода, включающего достаточный объем наблюдений и статистический анализ с применением

современных критериев статистики. Диссертационная работа основана на результатах обследования 1133 пациентов, сформировавших 3 выборки: пациенты молодого, среднего возраста и старше; пациенты, перенесшие инсульт; популяционная выборка лиц 40-59 лет. Представленные в автореферате данные свидетельствуют о доказательности, достоверности и обоснованности основных положений и выводов диссертации.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В работе впервые было достоверно установлено значимое увеличение доли лиц с высоким риском развития инсульта на рубеже 50-летнего возраста с последующим их преобладанием в популяции трудоспособного возраста 40-59 лет. Также было показано, что у более половины пациентов с инсультом в возрасте 40-59 лет фоновый уровень риска его развития при оценке с помощью традиционных шкал – низкий или умеренный, что обосновывает необходимость поиска у этих лиц иных факторов риска и маркеров прогрессирования цереброваскулярной патологии. Впервые установлено, что увеличение отягощенности факторами риска в трудоспособном возрасте 40-59 лет сопровождается асимптомным поражением головного мозга с развитием нейровизуализационных феноменов церебральной микроангиопатии (ЦМА), наиболее распространенными из которых являются ГИБВ и расширение периваскулярных пространств. Впервые установлены МРТ-признаки – предикторы высокого риска клинически значимых церебральных проявлений. При асимптомной нелеченой АГ верифицированы микроструктурные признаки поражения неизмененного белого вещества головного мозга, описаны их характеристики и локализация, получены доказательства того, что когнитивные и эмоциональные расстройства имеют структурную основу, которая может быть установлена с помощью нейровизуализационных методов. У больных с асимптомной АГ установлена зависимость субклинических когнитивных и эмоциональных расстройств от выраженности ГИБВ и микроструктурных изменений (по ИКД) в визуально неизмененном веществе гиппокампа, передних отделов таламуса, глубокого белого вещества. Также впервые установлено, что ишемия не играет определяющую роль в развитии ранних изменений в головном мозге, на что указывает связь когнитивных и эмоциональных нарушений с высокой диффузией (по ИКД) в неизмененном белом веществе, а не с лакунами у пациентов с асимптомной АГ. Впервые доказана взаимосвязь выраженности основных сосудистых факторов риска и биомаркеров повреждения сосудистой стенки с показателями стресс-индукции у пациентов трудоспособного возраста 40-59 лет без цереброваскулярных осложнений.

Автореферат построен по традиционной форме, соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям. Основные результаты диссертации отражены в научных публикациях, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Существенных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертационной работы Е.В. Гнедовской нет.

Таким образом, диссертация Е.В. Гнедовской «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, содержащее решение научной проблемы совершенствования системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний у лиц трудоспособного возраста, имеющее большое значение для развития неврологии. Работа полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г.), а сам автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 В.М. Алифирова

Данные автора отзыва:

Алифирова Валентина Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, тел. 8 (3822) 901-101 добавочный 1731; e-mail: v_alifirova@mail.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных

 Алифирова Валентина Михайловна

Подпись заверена
проректор по внеучебной работе
и социальной политике, д-р мед.наук





Ратькин А.В.

01.10.2021

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

на автореферат диссертационной работы
Гнедовской Елены Владимировна
на тему: «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста:
стратификация риска, нейровизуализационные феномены,
факторы и механизмы прогрессирования»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Диссертационная работа Е.В. Гнедовской посвящена актуальной медицинской проблеме – цереброваскулярной патологии, которая является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации. В последние десятилетия отмечается значительное увеличение числа случаев церебральных инсультов в трудоспособном возрасте, что обуславливает возрастающую социальную значимость этой проблемы.

Низкая информированность, недооценка данной проблемы, фокус внимания специалистов на цереброваскулярную патологию преимущественно у старшей возрастной группы, недостаточная осведомленность о факторах риска у лиц средней возрастной категории, отсутствие ранней диагностики доклинических проявлений и способов коррекции усугубляют проблему цереброваскулярных заболеваний среди лиц трудоспособного населения.

Научная новизна диссертационной работы Е.В. Гнедовской заключается в том, что установлена достоверная трансформация риска развития цереброваскулярной патологии от низкого и умеренного в высокий на рубеже 50 лет более чем у трети трудоспособного населения. В то же время отмечено, что низкий и умеренный фоновый риск приводит к инсульту более чем у половины пациентов 40-59 лет, что подтверждает необходимость поиска у данной группы факторов риска и маркеров прогрессирования цереброваскулярной патологии. В работе подробно освещаются нейровизуализационные феномены, которые выявляются в доклинической стадии на фоне высокой отягощенности факторами риска у трудоспособного населения. Описаны нейровизуализационные предикторы высокого риска развития клинических проявлений. В работе установлена связь артериальной гипертензии проходящей бессимптомно и, соответственно, без применения терапии, с прогрессированием очаговых, диффузных и микроструктурных изменений белого вещества головного мозга у данной возрастной группы. Достоверно верифицированы микроструктурные признаки поражения неизмененного при визуализации рутинными методами белого вещества головного мозга, подробно описаны их характеристики и локализация. Проведено исследование когнитивных и эмоциональных расстройств на фоне асимптомной нелеченой артериальной гипертензии и с помощью нейровизуализационных методов выявлена их структурная основа. Впервые

установлено, что ишемия не играет определяющую роль в развитии ранних изменений в головном мозге на основании того, что когнитивные и эмоциональные нарушения связаны с высокой диффузией (по измеряемому коэффициенту диффузии) в неизменном белом веществе, а не с лакунами у пациентов с асимптомной артериальной гипертензией. Впервые доказана взаимосвязь выраженности основных сосудистых факторов риска и биомаркеров повреждения сосудистой стенки с показателями стресс-индукции у пациентов трудоспособного возраста 40-59 лет без цереброваскулярных осложнений.

В рамках представленной работы автор предлагает решение ряда ключевых проблем по ранней доклинической диагностике цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста и первичной профилактике цереброваскулярных заболеваний в данной группе населения. Модернизирован подход по повышению осведомленности трудоспособного населения о факторах риска с помощью широкого внедрения в Российской Федерации шкалы «Рискометр™ инсульта», что увеличит долю своевременных обращений к специалистам лечебно-профилактических учреждений.

В работе автором впервые установлено, что нейровизуализационные феномены у лиц трудоспособного возраста возникают асимптомно, но ведут к увеличению риска развития клинически значимых церебральных нарушений по мере нарастания тяжести артериальной гипертензии. Автором описаны различия биомаркеров, выявлена и доказана роль стресс-индукции в формировании факторов развития и поддержания механизмов повреждения сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией и без нее.

Современная медицина предполагает использование смарт-технологий, содержащих алгоритмы оценки риска инсульта и снижения когнитивных функций. Это во многом позволяет значительно улучшить возможности ранней профилактики цереброваскулярных заболеваний в трудоспособном возрасте. В работе доказано, что у лиц 40-59 лет даже с низким и умеренным риском развития цереброваскулярных заболеваний, появление когнитивных и эмоциональных жалоб может свидетельствовать о раннем поражении мозга, что является основанием для оценки нейровизуализационных признаков поражения головного мозга и, в случае их наличия, – биомаркеров повреждения сосудистой стенки. Полученные данные могут использоваться для оценки прогрессирования цереброваскулярной патологии и для контроля эффективности проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается большим количеством материала, обоснованным комплексом проведенных этапов исследования, его высоким методологическим уровнем в целом. В работе применены актуальные клинические, нейропсихологические, лабораторные, нейровизуализационные методы исследования, современный статистический анализ.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, отражают основные положения диссертационного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Основные результаты и положения опубликованы в журналах, в том числе включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, доложены на российских и международных конференциях и внедрены в процесс обучения, клиническую практику врачей-неврологов ведущих научно-клинических учреждений РФ,

Автореферат содержит основные положения диссертационного исследования, написан хорошим литературным языком. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, диссертация Елены Владимировны Гнедовской на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования» является законченной научно-квалификационной работой и по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждениях ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в последующих редакциях), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

Мартынов Михаил Юрьевич, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН


(подпись)

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных Мартынов Михаил Юрьевич


(подпись)

Подпись, ученую степень, ученое звание Мартынова Михаила Юрьевича заверяю.

Демина Ольга Михайловна, 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.

Дата: 24.09.2011.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
телефон: +7 (495) 434-05-43, e-mail: rsmu@rsmu.ru



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

на автореферат диссертационной работы Гнедовской Елены Владимировны на тему
**«Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска,
нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования»**,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Высокая распространенность цереброваскулярных заболеваний является одной из ведущих причин стойкой утраты трудоспособности. Синдром центрального гемипареза, когнитивные нарушения, встречающиеся более чем у 80% больных, являются основной причиной инвалидизации трудоспособного населения на фоне перенесенного инсульта. Целью представленной диссертационной работы являлось изучение факторов и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста со стратификацией факторов риска в сопоставлении с нейровизуализационными и другими феноменами с последующим предложением подходов к совершенствованию системы первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний. В связи с вышесказанным, исследование Гнедовской Е.В. является высоко актуальным.

Важная теоретическая и практическая значимость исследования не вызывает сомнений. Автором впервые были получены данные о ведущем значении локальных механизмов TGF- β 1-опосредованного ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, в то время как в отсутствие гипертензии развитие гиперинтенсивности белого вещества головного мозга связано с TNF- α -опосредованным системным воспалением сосудистой стенки. Кроме того, впервые выявлена и доказана роль стресс-индукции в развитии механизмов повреждения сосудистой стенки как у пациентов с артериальной гипертензией, так и без таковой в аспекте формирования факторов сосудистого риска. При нейровизуализационном исследовании выявлены особенности прогрессирующего поражения белого вещества головного мозга, что было сопряжено с высоким риском клинически значимых церебральных нарушений у больных с артериальной гипертензией – такие результаты могут быть использованы для оценки

эффективности лечения данной группы пациентов. В результате представленной работы впервые была описана группа лиц трудоспособного возраста (40-59 лет), в которой наблюдается значимое нарастание отягощенности факторами риска, при этом внимание специалистов традиционно распределяется на старшие возрастные группы. Кроме того, было показано, что существующие шкалы не позволяют адекватно оценить риск развития инсульта, косвенно снижая эффективность профилактических мероприятий. В континууме диссертационной работы существенным практическим результатом стало обоснование использования шкалы «Рискометр™ инсульта», широкое применение которой позволит увеличить выявляемость лиц с высоким и очень высоким риском инсульта в трудоспособном возрасте 40-59 лет.

Всё вышесказанное позволило автору расширить представления о факторах и механизмах прогрессирования цереброваскулярной патологии у лиц трудоспособного возраста и стратифицировать факторы риска, сформулировав рекомендации по модификации системы профилактической помощи в лечебных учреждениях, а также обозначить направления дальнейших исследований.

Обоснованность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинического материала, применением современных высокотехнологичных диагностических и исследовательских методик. При статистической обработке данных применены современные методы, адекватные поставленной цели и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины. Следует отметить чёткость формулировок и обоснованность основных задач работы, большой объём и высокий методический уровень проведённых исследований.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 30 работ, из них 16 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. В опубликованных работах и автореферате полностью изложены основные результаты, положения и выводы диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Диссертация Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни


является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важных научных проблем неврологии, результаты работы имеют большое практическое и теоретическое значение для клинической неврологии. Работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Гнедовская Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

Белкин Андрей Августович, профессор кафедры физической и реабилитационной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), профессор, доктор медицинских наук



(подпись)

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
Белкин Андрей Августович



(подпись)

Подпись д.м.н., профессора Белкина Андрея Августовича заверяю

(подпись)

(ФИО, должность, ученая степень, звание, место работы лица, заверяющего)

Подпись *Полтораднева Т.С.* (подпись)
Заместитель начальника
управления кадровой политики и
правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Т.С. Полтораднева

Дата

29.01.21

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

"Уральский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

телефон: +7 (343)253 01 00; e-mail: belkin@neuro-ural.ru



Печать учреждения